

Aus der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Campus Innenstadt
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. K. Friese

**Eisenmangel und Schwangerschaft.
Diagnostik und Prävalenz von Eisenmangel
in der Schwangerschaft**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Jana Uhlhaas
aus Peine

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Franz Kainer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Korell

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Maria Karsten

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 05.10.2017

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
1.1	Die Rolle von Eisen im menschlichen Körper.....	8
1.1.1	Eisenstoffwechsel	8
1.1.1.1	Absorption von Eisen.....	8
1.1.1.2	Transferrin – Transport und Aufnahme von Eisen in die Zielzelle	9
1.1.1.3	Ferritin – Eisenspeicherung	10
1.1.1.4	Hepcidin – Regulationsmechanismen.....	10
1.1.1.5	Verteilung von Eisen im menschlichen Körper	11
1.1.1.6	Eisenverlust und Eisenbedarf	12
1.2	Eisenmangel.....	13
1.2.1	Prävalenz	13
1.2.2	Definition	14
1.2.3	Formen	14
1.2.4	Ätiologie	15
1.2.5	Änderungen des Eisenstoffwechsels bei Eisenmangel.....	15
1.2.6	Konsequenz	16
1.2.7	Eisenmangeldiagnostik	16
1.2.7.1	Klinische Diagnostik.....	16
1.2.7.2	Labordiagnostik	17
1.2.8	Therapie des Eisenmangels	19
1.3	Eisenmangel in der Schwangerschaft	21
1.3.1	Eisenstoffwechsel in der Schwangerschaft.....	21
1.3.2	Eisenbedarf in der Schwangerschaft	24
1.3.3	Prävalenz	25
1.3.4	Einteilung: Präpartum versus Postpartum	25
1.3.4.1	Präpartum.....	25
1.3.4.2	Postpartum	26
1.3.4.3	Ätiologie.....	27

1.3.5 Diagnostik	27
1.3.5.1 Die Bestimmung des C-reaktiven-Proteins (CRP)	28
1.3.6 Therapie	28
1.3.7 Konsequenz	29
2. Fragestellung	30
3. Material und Methoden	31
3.1 Art der Studie	31
3.2 Studiendesign	31
3.2.1 Studiendauer	31
3.2.2 Ort der Studiendurchführung	31
3.2.3 Einschlusskriterien	31
3.2.4 Ausschlusskriterien	32
3.2.5 Patientenkollektiv	32
3.3 Ablauf der Studie	32
3.3.1 Patientenrekrutierung	32
3.3.2 Studienaufklärung	32
3.3.3 Messzeitpunkte	32
3.4 Datenerhebung	33
3.5 Datenauswertung	33
3.6 Statistische Methoden	33
4. Ergebnisse	34
4.1 Die Prävalenz von Eisenmangel	34
4.1.1 Prävalenz latenter Eisenmangel	34
4.1.2 Prävalenz manifester Eisenmangel	34
4.2 Die Auswertung diagnostischer Laborparameter	35
4.2.1 Auswertung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von den Ferritinwerten	35
4.2.1.1 Erste Messung:	36
4.2.1.2 Zweite Messung	36
4.2.1.3 Dritte Messung:	36
4.2.2 Korrelation der Ferritin-Werte mit den CRP-Werten	38

4.2.3	Korrelation Ferritin Werte und Transferrinsättigung	39
4.3	Auswertung des SF-12 Fragebogens und der Hämoglobinwerte	40
4.3.1	Der SF-12–Lebensqualitäts-Fragebogen	40
4.3.2	Korrelation von Lebensqualität mit dem Hämoglobinwert der Probandinnen	
	40	
4.3.2.1	Der Zusammenhang zwischen der psychischen Summenskala und dem Hämoglobinwert	40
4.3.2.2	Der Zusammenhand zwischen der physischen Summenskala und dem Hämoglobinwert.	40
4.4	Auswertung des kindlichen Hämoglobinwertes nach der Geburt.....	41
4.4.1.1	Erste Messung.....	41
4.4.1.2	Zweite Messung	41
4.4.1.3	Dritte Messung	41
5.	Diskussion	42
5.1	Die Prävalenz des Eisenmangels	42
5.1.1	Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in den USA	42
5.1.2	Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in der Schweiz	
	43	
5.1.3	Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in Dänemark	44
5.1.4	Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in England .	45
5.1.5	Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in Deutschland	
	46	
5.1.6	Zusammenfassung.....	47
5.2	Diagnostik von Eisenmangel und Eisenmangelanämie	49
5.2.1	Diagnostische Parameter in der Eisenmangeldiagnostik	49
5.2.1.1	Hämoglobinwert als Marker zur Eisenmangeldiagnostik	49
5.2.1.2	Ferritin	50
5.2.1.3	Löslicher Transferrinrezeptor	51
5.2.2	Eisenmangel Diagnostik im internationalen Vergleich	51
5.2.2.1	Großbritannien.....	52
5.2.2.2	Canada.....	52
5.2.2.3	USA	52

5.2.2.4 Deutschland	52
5.2.2.5 Zusammenfassung	53
5.3 Klinische Bedeutung eines Eisenmangels	53
5.3.1 Eisenmangel und dessen Auswirkungen auf die Lebensqualität	54
5.3.2 Auswirkung eines Eisenmangels in der Schwangerschaft auf den kindlichen Eisenstatus 55	
5.3.3 Klinische Bedeutung des Eisenmangels in der Schwangerschaft.....	58
5.4 Limitationen der vorliegenden Studie	60
6. Zusammenfassung	61
7. Literaturverzeichnis	63
8. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	69
9. Tabellenverzeichnis	70
10. Abbildungsverzeichnis	70
11. Anhang	71
12. Danksagung	78

1. Einleitung

1.1 Die Rolle von Eisen im menschlichen Körper

Eisen ist Bestandteil jeder lebenden Zelle und wird für viele biochemische Reaktionen benötigt. Somit ist Eisen ein wichtiges Element zum Erhalt der Gesundheit¹. Die Hauptfunktion des Körpereisens ist der Transport und die Speicherung von Sauerstoff. Darüber hinaus hat Eisen eine Vielzahl anderer Funktionen: Eisen spielt eine wichtige Rolle in der Bildung von ATP, in der DNA-Synthese sowie bei der Zellproliferation. Zudem nutzen neutrophile Granulozyten und Makrophagen Eisen um freie Sauerstoffradikale zu binden^{2,3}.

1.1.1 Eisenstoffwechsel

Im Knochenmark eines erwachsenen Menschen werden pro Tag circa 2×10^{11} Erythrozyten gebildet. Jeder Erythrozyt besteht zu einem Drittel aus Hämoglobin, dem Transportprotein der Blutgase (O_2 , CO_2). Hämoglobin besteht wiederum aus vier Polypeptidketten mit je einem Häm-Protein, das sich aus einem Protoporphyrin Molekül und einem zentralen, zweiwertigen Eisenatom zusammensetzt. Ein Mol Hämoglobin kann maximal 4 Mol Sauerstoff binden. So kann ein Gramm Hämoglobin unter Normalbedingungen 1,34 ml (Hüfnersche Zahl) Sauerstoff transportieren. Für den Sauerstofftransport ist daher nicht nur die Anzahl der Erythrozyten von Bedeutung, sondern auch die Menge des in ihnen enthaltenen Hämoglobins¹.

1.1.1.1 Absorption von Eisen

Im Gegensatz zu anderen Metallen kann die Eisenversorgung des menschlichen Körpers nur durch eine intestinale Aufnahme gewährleistet werden, die vom Bedarf des Körpers und von der Bioverfügbarkeit in den Nahrungsmitteln abhängig ist¹. In der Nahrung liegt Eisen entweder als Hämeisen oder als Nicht-Hämeisen vor². Je nachdem welche Form von Eisen aufgenommen wird, variiert die Bioverfügbarkeit¹: Zweiseitiges Hämeisen (Fe^{2+}) ist bis zu 20 Mal (ca. 40%)² leichter absorbierbar als dreiwertiges, nichtlösliches Nicht-Hämeisen (Fe^{3+})¹. Zusätzlich wird die Aufnahme von Nicht-Hämeisen durch andere Nahrungsmittelbestandteile beeinflusst: So hemmen Phytinsäure (Hülsenfrüchte, Getreide, Mais, Soja) und Polyphenole (in Kaffee, Tee, Wein und Früchten) die Absorption von Nicht-Hämeisen². Vitamin C hingegen führt zu einer erhöhten Eisenaufnahme¹, da es die Reduktion von Fe^{3+} zu Fe^{2+} erleichtert. Dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) ist an Nahrungsbestandteile gebunden² und muss erst zu

zweiwertigem Eisen reduziert werden, bevor eine Proteinbindung und die Aufnahme in die Zelle ermöglicht wird. Dies geschieht durch Ferroreduktasen wie dem duodenalen Cytochrom B (dcytB)². Das reduzierte Nicht-Hämeisen wird im proximalen Duodenum über die apikale Membran der Enterozyten mit dem divalenten Metalltransporter 1 (DMT1) transportiert⁴. Die Aufnahme von Hämeisen (Fe^{2+}) ist weniger genau erforscht: Es wird vermutet, dass Hämeisen von einem speziellen Häm-Transportprotein in die Enterozyten aufgenommen und von dort in einem cytoplasmatischen Vesikel durch die Zelle transportiert wird^{2,5}. Die Abgabe von Fe^{2+} über die basolateralen Enterozytenmembran erfolgt, unabhängig ob Hämeisen oder Nicht-Hämeisen, durch den Eisentransporter Ferroportin². Anschließend wird Fe^{2+} durch Hephaestidin, einer membranständigen Ferroxidase, zu Fe^{3+} rückoxidiert⁶. Die gesamte Eisenabsorption wird von Hepcidin, einem in den Hepatocyten synthetisierten Peptidhormon, reguliert¹.

1.1.1.2 Transferrin – Transport und Aufnahme von Eisen in die Zielzelle

Nachdem das Eisen aus den Enterozyten exportiert ist, wird es mit Transferrin, dem verantwortlichen Transportprotein als Fe^{3+} zum Gewebe transportiert². Transferrin ist ein in der Leber synthetisiertes Glykoprotein, welches Eisen im Blutplasma sowie in der extrazellulären Flüssigkeit transportiert und es an die verschiedenen Gewebe abgibt. Die durchschnittliche Konzentration von Transferrin liegt zwischen 200 und 400 mg/dL. Ein Gramm Transferrin kann bei einer maximalen Sättigung 1,41 mg Eisen transportieren¹. Transferrin hat somit eine hohe Bindungskapazität für dreiwertiges Eisen. Dadurch existiert selbst bei Eisenüberschuss nur eine geringe Menge an freiem Eisen im Körper. Dies ist wichtig, da nicht gebundenes Eisen eine hohe Redox-Aktivität hat und somit potentiell toxisch ist^{4,7}. Aus dem gemessenen Serumeisen und der Transferrinkonzentration lässt sich die Transferrinsättigung errechnen. Deren Normwert liegt bei gesunden Erwachsenen zwischen 15 und 45% (bzw. bei 25- 50%)⁷. Für die Aufnahme in die Zielzelle benötigt Transferrin den Transferrinrezeptor, welcher den Transferrin-Eisen-Komplex bindet und mittels Endozytose in die Zelle befördert¹. Mit Hilfe einer Protonenpumpe wird der Endozytose-Vesikel angesäuert, die Affinität von Transferrin zu Eisen senkt sich und das Eisen wird ins Zytosol abgegeben⁴. Im Zytosol wird das Eisen entweder direkt von der Zelle genutzt oder als Fe^{3+} von Ferritin gespeichert. Das Transferrin-Protein wird ohne die Eisenladung (Apotransferrin) wieder ins Plasma abgegeben und der Transferrinrezeptor kehrt in die Zellmembran zurück¹. Die Dichte der Transferrinrezeptoren auf der Zelloberfläche spiegelt den Eisenbedarf der Zelle wieder. Es kommt bei einem erhöhten Eisenbedarf zu einer Hoch-Regulation der Transferrinrezeptoren⁸. Von dem zellständigen Transferrinrezeptor wird ein Monomer, der lösliche Transferrinrezeptor, abgespalten. Anhand der Messung des löslichen

Transferrinrezeptors kann ebenfalls der Zustand des Eisenhaushalts abgelesen werden².

1.1.1.3 Ferritin – Eisenspeicherung

Eisen wird zum größten Teil von Ferritin in den retikuloendothelialen Zellen der Leber, der Milz und des Knochenmarkes gespeichert². Ferritin wird in jeder Zelle synthetisiert und speichert Eisen in einer nicht toxischen und leicht lösbaren Form. Ferritin besteht aus einer Proteinhülle aus 24 schweren und leichten Untereinheiten und einem Eisenspeicher in der Mitte, der das Eisen in dreiwertiger Form speichert. Jedes Ferritin-Molekül kann bis zu 4500 Eisenatome aufnehmen¹. Das gespeicherte Eisen stellt in Zeiten eines physiologisch erhöhten Eisenbedarfs, wie zum Beispiel einer Schwangerschaft oder eines akuten Blutverlustes, einen Puffer zur Verfügung². Ferritin kann nicht direkt gemessen, sondern muss anhand der Serum-Ferritinkonzentration bestimmt werden: Dabei handelt es sich um geringe Mengen der leichten Untereinheit, die sich im Serum wiederfinden². Die Serum-Ferritinkonzentration kann mittels *Enzym linked Immunosorbent assay* (ELISA), *Radioimmunoassay* (RIA) oder auch dem Latexagglutinationstests sehr akkurat bestimmt werden⁹ und gilt als Goldstandard zur Diagnostik eines Eisenmangels. Man kann von 1 µg Serum-Ferritin auf 8 mg gespeichertes Eisen schließen. Diese Werte sind jedoch geschlechts- und altersabhängig. Man geht bei Kindern und Jugendlichen (4 Monate bis 16 Jahre) von einem Ferritinwert von 15-150 ng/ml aus, bei erwachsenen Männern von 30-400 ng/ml und bei erwachsenen Frauen vor der Menopause von 15-150 ng/L. Bei postmenopausalen Frauen gleichen die Normwerte denen der Männer, da der Eisenverlust durch die Menstruation entfällt¹. Bei nicht-menopausalen, nicht-schwangeren Frauen ist eine Serumkonzentration von 1 µg/l äquivalent zu 7-8 mg mobilisierbarem Eisen².

1.1.1.4 Hepcidin – Regulationsmechanismen

Hepcidin ist ein 25-Aminosäure- und cysteinreiches Peptidhormon –, das von den Hepatozyten produziert wird. Es spielt eine wichtige Rolle in der Eisen-Homöostase, da es in der Lage ist die Eisenaufnahme zu hemmen. Hepcidin kontrolliert das Plasma-Eisen, indem es die intestinale Eisenresorption und die Eisenabgabe an die Makrophagen und Hepatocyten reguliert¹⁰. Die Eisenaufnahme wird durch verschiedene Mechanismen eingeschränkt. Zum einen bindet Hepcidin den Eisentransporter Ferroportin und verringert dadurch die Anzahl an verfügbaren Transportern². Zum anderen hemmt Hepcidin die Expression des duodenalen Cytochrom B (dcytB) der

apikalen Membran der Enterozyten, welches dreiwertiges Eisen (Fe^{2+}) zu zweiwertigem Eisen reduziert und den divalenten Metalltransporter 1 DMT1¹¹, welcher das reduzierte Hämeisen über die apikale Zellmembran transportiert^{2,4}. Auf Grund dessen kommt es zu einer verminderten enteralen Aufnahme von Eisen in den Körper. Hepcidin wird bei einem Überangebot an Eisen oder als Reaktion auf eine Inflammation oder Infektion vermehrt sezerniert – es kommt zur Hemmung der Eisenaufnahme^{12,1}. Einerseits ist diese Reaktion im Rahmen einer Infektion wichtig, da so den Pathogenen Eisen entzogen wird, welches essentiell für deren Proliferation ist¹³. Andererseits ist es auch Mitursache von Anämien, die mit chronischen Infektionen, Tumoren und anderen chronischen Krankheiten assoziiert sind. Bei Eisenmangelanämie, Hypoxie sowie oxydativem Stress¹⁴ sinkt der Hepcidinspiegel: dadurch steigt die intestinale Eisenabsorption, die Freisetzung von recyceltem Eisen aus Makrophagen und die Mobilisierung von in Hepatozyten gespeichertem Eisen^{10,15}.

1.1.1.5 Verteilung von Eisen im menschlichen Körper

Die gesamte Menge an Eisen im menschlichen Körper beträgt, abhängig vom Körpergewicht, zwischen 3 g und 4 g (40-50 mg Eisen pro Kg Körpergewicht). Der Großteil des Körpereisens befindet sich in den Erythrozyten (ca. 2,1 g), weitere 600 mg liegen in den Makrophagen und ca. 300 mg Eisen im Myoglobin vor. In der Leber wird ein zusätzliches Gramm Eisen gespeichert^{2,16}.

Eisenform	Eisenkonzentration (mg/kg)	
	Männer	Frauen
<i>Funktionseisen</i>		
• Hämoglobin	31	28
• Myoglobin	5	4
• Hämenzyme	1	1
• Nicht-Hämenzyme	1	1
<i>Transporteisen</i>		
• Transferrin	<1	<1
<i>Speichereisen</i>		
• Ferritin	8	4
• Hämosiderin	4	2
Gesamt	50	40

Tabelle 1- Eisenverteilung im menschlichen Körper¹

1.1.1.6 Eisenverlust und Eisenbedarf

Eisen kann nicht aktiv ausgeschieden werden, sondern verlässt den Körper über abschilfernde Epithelzellen der Haut (~ 0,3 mg pro Tag), des Gastrointestinaltraktes (~ 0,6 mg pro Tag), des Harntrakt sowie der Atemwege^{17,1,2}. Der Eisenverlust durch Urin, Schweiß (~ 0,1 mg pro Tag²) und Gallenflüssigkeit ist zu vernachlässigen. Daraus ergibt sich ein täglicher Eisenverlust von 1 mg¹. Jeder Milliliter Blut, der verloren wird, muss durch 0,5 mg Eisen ersetzt werden¹. Da Frauen durch die Menstruation circa 25-60 mg Eisen pro Zyklus verlieren², sind sie häufiger von Eisenmangel betroffen als Männer. Ein beispielhafter Blutverlust von 35 mg pro Zyklus, entspricht einem Verlust von 0,5-0,68 mg Eisen pro Tag – zusätzlich zu den obligatorischen Verlusten. Kommt es des Weiteren beispielsweise zu einer Blutspende von 450 ml alle 6 Monate ergibt dies einen zusätzlichen Verlust von 1,0-1,35mg pro Tag.²

Dieser Verlust muss ausgeglichen werden. Etwa 20-25 mg Eisen werden jeden Tag durch absterbende Erythrozyten freigegeben und der Erythropoese wieder zur Verfügung gestellt. Dies entspricht etwa 90% des Eisens, das der Körper für die

Erythropoese braucht. Die übrigen 10% bezieht der Körper aus der Nahrung². Die Eisenaufnahmen beträgt normalerweise 1-2 mg/Tag^{1,18}. Ein 75 kg schwerer, erwachsener Mann benötigt circa 1,05 mg Eisen pro Tag. Eine 62 kg schwere, erwachsene Frau hingegen 1,35 mg Eisen pro Tag. Während der Stillzeit steigt der Eisenbedarf sogar nochmals an. Durch das Ausbleiben des Blutverlustes nach der Menopause senkt sich der Eisenbedarf wieder, er liegt dann nur noch bei 0,87 mg Eisen pro Tag¹⁹. Man spricht von einem Bedarf von circa 1 mg Eisen pro Tag bei Männern und einem Bedarf zwischen 1,5 und 2 mg Eisen pro Tag bei Frauen vor der Menopause¹.

1.2 Eisenmangel

1.2.1 Prävalenz

Eisenmangel ist die weltweit häufigste Mangelernährung^{3,19} – nicht nur in Entwicklungsländern, sondern auch in der industrialisierten Welt. 80% aller nicht schwangeren, menstruierenden Frauen haben bereits reduzierte Eisenspeicher¹⁸.

Laut *World Health Organisation* (WHO) leiden 10,3% aller Frauen in den Industrieländern, im Alter von 15-59 Jahren, an einer Anämie. In den Entwicklungsländern sind sogar 42,3% aller Frauen betroffen.

Prävalenz der Eisenmangelanämie		
	Industrieländer (%)	Entwicklungsländer (%)
Kinder (0-4)	20,1	39,0
Kinder (5-14)	5,9	48,1
Schwangere	22,7	52,0
Frauen im fertilen Alter	10,3	42,3
Männer (15-59)	4,3	30,0
Senioren (>59)	12,0	45,2

Tabelle 2 - Prävalenz von Eisenmangelanämie^{1,20}

1.2.2 Definition

Es gibt keine einheitliche Definition, ab wann von einem Eisenmangel oder einer Eisenmangelanämie zu sprechen ist. Die WHO definiert Eisenmangel als einen Zustand, in dem es keine mobilisierbaren Eisenspeicher gibt und der Transport von Eisen in das Gewebe gefährdet ist. Kommt es zu einer verminderten Erythropoese und sinkt der Hämoglobinwert unter das Optimum, so spricht man von Eisenmangelanämie²⁰. Laut WHO leiden nicht-schwangere Frauen ab einem Hämoglobinwert von $<120 \text{ g/l}$ und einem Hämatokritwert von $<7,45 \text{ mmol/l}$ bzw. $0,36 \text{ l/L}$ an einer Anämie. Bei schwangeren Frauen liegt diese Schwelle bei einem Hämoglobinwert von $<110 \text{ g/l}$ oder einem Hämatokritwert von $<6,83 \text{ mmol/l}$ bzw. $0,33 \text{ l/L}$. Ab einem Hämoglobinwert von $<70 \text{ g/l}$ liegt eine schwere Anämie und ab einem Hämoglobinwert von $<40 \text{ g/l}$ eine sehr schwere Anämie vor²⁰. Das *Center of Disease Controll and Prevention* (CDC) unterteilt die Schwellenwerte bei Schwangeren zusätzlich nach der Dauer der Schwangerschaft. Im ersten Trimester liegt eine Anämie vor, wenn sich der Hämoglobinwert unter $110 \text{ g/L} = 11 \text{ g/dl}$ befindet. Im zweiten Trimester liegt der Schwellenwert bei $<105 \text{ g/L} = 10,5 \text{ g/dl}$ und im dritten Trimester bei einem Hämoglobinwert von $<110 \text{ g/L} = 11 \text{ g/dl}$ ²¹. Laut Breymann et al. beweist ein Hämoglobinwert von $<105 \text{ g/L}$, genauso wie ein Ferritinwert $<15 \text{ µg/L}$ immer eine Anämie. Ein Ferritinwert von $<30 \text{ µg/L}$ spricht für 90% leere Eisenspeicher²².

1.2.3 Formen

Eisenmangel lässt sich in verschiedene Stadien aufteilen - werden lediglich die Eisenspeicher entleert, spricht man von einem latenten Eisenmangel. Es zeigen sich noch keine Symptome, doch der Ferritinwert sinkt. Ein latenter Eisenmangel liegt laut WHO bei einem Ferritinwert von $>15 \text{ µg/L}$ sowie einem Hb-Wert von $<11 \text{ g/dL}$ vor. Ein latenter Eisenmangel ist durch entleerte Eisenspeicher charakterisiert. Die Hämoglobinsynthese und die Synthese eisenabhängiger Proteine sind allerdings nicht beeinträchtigt².

Bei einer weiterhin unzureichenden Eisenversorgung kommt es zu Störungen der Erythropoese¹. Die Eisenspeicher sind entleert und die Synthese eisenabhängiger Proteine ist vermindert, der Hämoglobinwert liegt jedoch noch im unteren Normbereich. Ist dies der Fall, spricht man von einem mittleren Eisenmangel².

Ab einem Ferritinwert von $<15 \text{ µg/L}$ spricht man von einem absoluten oder manifesten Eisenmangel. Eine Eisenmangelanämie liegt schließlich ab einem Ferritinwert von $<15 \text{ µg/L}$ in Kombination mit einem Hämoglobinwert von $<11 \text{ g/dL}$ vor (oder nach den Empfehlungen des CDC von Hb $<11 \text{ g/dL}$ (1. Trimester), Hb $<10,5 \text{ g/dL}$ (2. Trimester),

Hb <11 g/dL (3. Trimester)^{21,1}. Eine Eisenmangelanämie geht mit einer Reduktion der zirkulierenden Erythrozyten und einer reduzierten Hämoglobinkonzentration in den Erythrozyten einher². Der Sauerstofftransport zum Gewebe ist vermindert, die Eisenspeicher entleert und die Konzentration eisenabhängiger, oxidativer Enzyme vermindert². Es kommt in diesem Fall zu einer hypochromen, mikrozytären Anämie²³.

Eine weitere Form des Eisenmangels ist der funktionelle Eisenmangel. Dieser liegt vor, wenn der Ferritinwert normal oder erhöht ist, die Transferrinsättigung jedoch erniedrigt ist oder die hypochrome Erythrozytenfraktion über 10% liegt. Einem funktionellen Eisenmangel liegt häufig ein chronisches Krankheitsgeschehen zu Grunde. Infektionen oder Entzündungen mobilisieren Speichereisen und erhöhen den Serumferritinlevel. Die erhöhte Serumferritinkonzentration regt die Hpcidinproduktion an, die Eisenabsorption wird auf diese Weise gehemmt, obwohl die Eisenspeicher geschwächt sind²⁴.

1.2.4 Ätiologie

In 95% der Fälle handelt es sich bei einer Anämien um eine Eisenmangelanämien¹. Es kommt zu einem Eisenmangel, wenn der Eisenbedarf des Körpers die Eisenabsorption übersteigt³.

Weltweit sind die maßgeblichsten Ursachen die zu einem gestörten Verhältnis zwischen Eisenaufnahme und Eisenbedarf führen ein durch parasitäre Infektionen bedingter Blutverlust, in Armut begründete, unausgewogene Ernährung und eine Ernährung mit einem hohen pflanzlichen Anteil bzw. mit geringem tierischem Anteil²⁵. In Industrieländern, in denen es weniger Infektionen gibt, ist der Grund eines Eisenmangels bei prämenopausalen, nicht-schwangeren Frauen zumeist eine zu geringe Eisenaufnahme, Blutverlust durch die Menstruation oder Blutspenden²⁶. Der Eisenbedarf ist während des Wachstums, der Schwangerschaft und bei erhöhtem Blutverlust – unabhängig ob durch Menstruation oder durch eine chronische Erkrankung – gesteigert. Eine unzureichende Eisenaufnahme durch die Ernährung sowie eine verminderte Absorption führen in diesen Fällen zu einem Defizit in der Eisenversorgung^{25,3}.

1.2.5 Änderungen des Eisenstoffwechsels bei Eisenmangel

Bei einem Eisenmangel kommt es durch niedrige Serumferritinwerte zu einer Hochregulation der Expression von DMT1-Rezeptoren sowie von Ferroportin. Dadurch erhöht sich die Aufnahme von Nicht-Hämeisen und der Hämeisentransport wird gesteigert. Sind die Gewebseisenspeicher erschöpft, fällt die Transferrinsättigung unter 15% und das Gewebe erhöht bei dem Versuch mehr Eisen zu erhalten die Expression

von Transferrinrezeptoren. Die Konzentration des löslichen Transferrinrezeptors im Serum wird erhöht. Die normale Erythropoese ist durch die eingeschränkte Eisenlieferung gestört und es werden kleinere Retikulozyten mit weniger Hämoglobin gebildet^{27,2}.

1.2.6 Konsequenz

Eisenmangel kann negative Auswirkung auf das Gehirn eines Erwachsenen haben²⁸. Neueste Studien deuten auf eine Assoziation zwischen Eisenmangel und neuropsychologischen Auswirkungen bei Frauen im gebärfähigen Alter hin. Eisenmangel kann sich auf die Emotionen, Lebensqualität und Kognition sowie auf das Lernen und das Gedächtnis auswirken²⁹. Außerdem hat man bei jungen Frauen, welche an einem moderaten Eisenmangel litten, eine deutliche Besserung der Müdigkeit, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Muskelfunktion feststellen können, nachdem ihnen Eisensubstitute verabreicht wurden³⁰⁻³².

1.2.7 Eisenmangeldiagnostik

1.2.7.1 *Klinische Diagnostik*

Die klinischen Symptome eines Eisenmangels sind sehr unspezifisch und variabel. Daher ist es schwierig eine Diagnose allein aufgrund von klinischen Symptomen zu stellen. Je nach Schwere des Eisenmangels kommt es zu Blässe, Abgeschlagenheit, Antriebslosigkeit und der chronischen Müdigkeit, die den wichtigsten klinischen Hinweis liefert. Bei einer körperlichen Untersuchung können die unterschiedlichsten Symptome wie Tachykardie, Kurzatmigkeit, schlechte Rekapillarisation sowie Blässe der Schleimhäute und der Haut festgestellt werden. Zusätzlich können bei Patienten mit Eisenmangel Herzversagen, Koilonychie, blaue Skleren, Dysphagie, anguläre Stomatitis und Glossitis auftreten³. In ganz ausgeprägten Fällen kann man gelegentlich insbesondere bei kleinen Kindern und bei Schwangeren das sogenannte Pica-Syndrom beobachten, bei dem es sich um eine Essstörung handelt, bei der die Betroffenen ungewöhnliche Essgelüste zeigen – es werden etwa Asche, Lehm oder Erde gegessen³³. Auch das neu aufgetretene Restless-Leg-Syndrom während einer Schwangerschaft kann auf einem Eisenmangel beruhen^{3,34}.

1.2.7.2 Labordiagnostik

Der Eisenstatus des Körpers kann durch die Messung geeigneter Parameter beurteilt werden. Darunter fallen der Hämoglobinwert, der Serum- und Plasmaferritinwert, die Serum- und Plasmatransferrinsättigung und der lösliche Transferrinrezeptor³⁵. Auch anhand des Blutausstrichs, der typischerweise kleine, hypochrome Erythrozyten enthält, ist ein Eisenmangel erkennbar, da eine Unterversorgung an Eisen zu einer eingeschränkten Hämoglobinsynthese und Mikrozytose führt¹⁹. In der Praxis wird in der häufig ausschließlich die Hämoglobinkonzentration als Marker zur Diagnostik eines Eisenmangels herangezogen. Man sollte sich aber bewusst sein, dass sowohl der Hämoglobinwert als auch MCV und MCH eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität in Bezug auf den Eisenstatus aufweisen. In den meisten Fällen kommt es erst sehr spät bei chronischem, manifestem Eisenmangel zu gravierenden Änderungen des Hämoglobinwertes¹. Der Hämoglobinwert ist daher kein geeigneter Marker um einen Eisenmangel zu diagnostizieren³⁶. Sensitivere und spezifischere Tests sollten genutzt werden, falls ein Verdacht auf Eisenmangel besteht, um eine frühe Diagnosestellung und somit die Prävention einer Eisenmangelanämie zu gewährleisten¹.

Die Bestimmung der Ferritinkonzentration, die eine hohe Korrelation mit dem Eisenspeicherstatus aufweist, ist der Goldstandard der Labordiagnostik zur Feststellung eines Eisenmangels. Auch die Forschung verwendet die Ferritinkonzentration zur Ermittlung eines Eisenmangels, setzt die Grenzwerte dabei aber unterschiedlich an: Milmann et al. definiert erschöpfte Eisenspeicher durch einen Ferritinwert von $<15 \mu\text{g/L}$, ein Ferritinwert von $<12 \mu\text{g/L}$ spricht für eine Eisenmangelanämie³⁵. Laut Breymann et al. bestätigt ein Ferritinwert von weniger als $15 \mu\text{g/L}$ einen Eisenmangel – unabhängig von der Hämoglobinkonzentration¹. Ist der Hämoglobinwert zusätzlich erniedrigt spricht er von einer Eisenmangelanämie. Eine Serumferritinkonzentration von $50 \mu\text{g/L}$ entspricht $350\text{-}400 \text{ mg}$ Speichereisen. Die Speicher sind somit für den normalen Bedarf ausreichen gefüllt³⁷.

Bei der Auswertung muss jedoch beachtet werden, dass jeglicher entzündliche Prozess den Ferritinwert verfälschen kann. Apoferritin, ein Akut-Phase-Protein, steigt bei Entzündungsprozessen und Infektionen unabhängig vom Eisenstatus an. Aus diesem Grund kann die Ferritinkonzentration falsch normale Werte oder falsch hohe Werte anzeigen, obwohl ein Eisenmangel vorliegt. Es sollte daher immer ein infektiöses oder entzündliches Geschehen ausgeschlossen werden, indem zusätzlich die CRP-Konzentration bestimmt wird. Nach der Geburt kommt es auf Grund des Gewebetraumas durch den Geburtsvorgang zu einem Ferritinanstieg, somit ist Ferritin kein geeigneter Parameter um den postpartalen Eisenstatus zu beurteilen¹. Hingegen gibt es keine bekannte Situation in der Ferritinwerte falsch niedrig sind¹.

Die Bestimmung der Serumeisen- und Transferrinkonzentration gibt keine zusätzlichen Informationen darüber, ob ein Eisenmangel vorliegt. Dies liegt daran, dass insbesondere die Serumeisenkonzentration durch viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird und tageszyklischen Fluktuationen unterliegt. Um einen prälatenten Eisenmangel zu diagnostizieren, ist die Transferrinsättigung zwar ein geeigneter Indikator, der allerdings methodische Probleme mit sich bringt. Liegt die Transferrinsättigung unter 15% besteht ein latenter Eisenmangel. Dies gilt auch, wenn sich die Ferritinkonzentration im Normbereich befindet, da das zirkulierende Transferrin vermehrt Eisen abgibt, um die Erythropoese aufrecht zu erhalten. Die Serumeisenkonzentration – und somit auch deren Fluktuationen – fließen mit in die Berechnung der Transferrinsättigung ein, so dass es zu falschen Interpretationen kommen kann¹.

Am geeignetsten ist daher die Messung des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR). Verschiedene Studien zeigen, dass die Konzentration des löslichen sTfR im Serum ansteigt, sobald der Körper in einen Zustand des Eisenmangels gerät oder der zelluläre Eisenbedarf erhöht ist. Die Konzentration des Transferrinrezeptor liefert daher sehr sensitive und spezifische Anhaltspunkte für Veränderungen in der Eisenkinetik¹. Des Weiteren geht man davon aus, dass die Konzentration des sTfR in der Schwangerschaft nicht durch Hormone oder Plazentarezeptoren beeinflussbar ist³⁶. Anders als der Ferritinwert wird der Serum-Transferrinrezeptor nicht durch Entzündungen und Infektionen beeinflusst. Im Gegensatz zu Ferritin eignet sich die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors somit zur Diagnostik des postpartalen Eisenmangels¹.

	Hb/ Hct	Ferritin	Transferrin sättigung	Hypochrome Erythrozyten	MCV	MCH	CRP
Prä- latenter EM	N	↓	N	n- ↑	N	N	N
Funktionell er EM	N	↓	↓	↑	N	N	N
EMA	↓↓	↓↓	↓↓	↑↑	N- ↓	N - ↓	N
EM bei chronische n Infektionen	↓	N- ↑	↓	N	N	N	↑↑

N= Norm, ↓= erniedrigt, ↑= erhöht, EM= Eisenmangel, EMA= Eisenmangelanämie, Hb= Hämoglobin, HCT= Hämatokrit, MCV= Mittleres korpuskuläres Volumen, MCH= Mittleres korpuskuläres Hämoglobin, CRP= C- reaktives Protein

Tabelle 3 - Laborparameter bei Eisenmangel¹

1.2.8 Therapie des Eisenmangels

Die Therapie eines Eisenmangels richtet sich nach der zu Grunde liegenden Ursache. Sobald die Ursache gefunden ist, wird der Eisenmangel zumeist mit einer oralen gegebenenfalls parenteralen Eisensubstitution behandelt³⁸. In der Regel haben Frauen, die zusätzliche Eisenpräparate nehmen, eine um 1 g/dl höhere Hämoglobinkonzentration als Frauen ohne Supplementierung¹⁷. Die orale Eisentherapie ist für die meisten Patienten angemessen, da sie effizient, kostengünstig und gut verträglich ist³⁸. Leichter Eisenmangel sollte primär mit einer peroralen Eisentherapie behandelt werden. Als Präparat der Wahl werden Eisen-II-Salze eingesetzt. Alternativ kann auch Eisen-III-Polymaltose verabreicht werden³⁹.

Zu den Eisen-II-Salzen gehören Eisensulfat, Eisenfumarat und Eisenglukonat. Die häufigste Verwendung findet Eisensulfat, da es vom Gastrointestinal Trakt besser aufgenommen werden kann. Bei den Eisen-III-Salzen handelt es sich um Eisen-Chelat-Komplexe³⁸. Ihre Bedeutung hat zugenommen, da sie im Vergleich zu Eisen-II-Salzen deutlich weniger gastrointestinale Nebenwirkungen haben. Jedoch sind diese Präparate pharmakologisch weniger gut geeignet, da dreiwertige Eisenionen für eine effektive

Resorption erst reduziert werden müssen⁴⁰⁻⁴³. Um das Ansprechen des Körpers auf die Eisentherapie abschätzen zu können, ist es wichtig einen geeigneten Parameter zur Kontrolle zu haben. Zur Überprüfung des therapeutischen Effekts sollte es zu einer Steigerung des Hämoglobinwertes um 1-2 g/dl pro Woche kommen^{38,40}. Zudem sollte eine Kontrolle des Ferritinwerts nach drei Monaten erfolgen. Die Dauer der Eisensubstitution sollte mindestens drei Monate umfassen, mindestens aber bis es zu einer Normalisierung des Hämoglobin-, MCV- und Ferritinwerts gekommen ist⁴⁰. Eine orale Eisentherapie ist quantitativ in vielen Fällen unzureichend, da zumeist nicht mehr als 5-7% der Eisenmenge resorbiert wird. Das nicht resorbierte Eisen verbleibt im Darm und verursacht Nebenwirkungen wie Obstipationen, Bauchschmerzen und Übelkeit⁴⁴. Eine Umstellung auf eine intravenöse Eisentherapie kann aus verschiedenen Gründen erfolgen. Hierzu zählen:

- fehlendes Ansprechen auf die orale Eisentherapie³: Anstieg des Hämoglobinwertes um weniger als 10 g/l innerhalb von 14 Tagen.
- mangelnde Compliance
- Unverträglichkeit von oralen Eisenpräparaten
- bei einer schweren Anämie mit einem Hb <90 g/l
- auf Wunsch des Patienten, eine rasche Therapie zu erhalten
- fortgeschrittenes Gestationsalter
- bei Zeugen Jehovas³⁹

Es gibt vier verschiedene parenterale Eisenpräparate: Eisengluconat, Eisensucrose und zwei Eisendextrane sowie ein neueres, nicht dextranhaltiges Präparat: Eisencarboxymaltose. Der Unterschied der verschiedenen Wirkstoffe zeigt sich in der Stabilität der Eisenkomplexe und der Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen⁴⁴. Eisencarboxymaltose und Eisendextran weisen die höchste Komplexstabilität auf, gefolgt von den Eisensaccharose Präparaten. Am instabilsten ist Eisengluconat. Mit erhöhter Komplexstabilität geht eine geringere Gefahr der akuten Eisentoxizität einher⁴⁴. Auf Grund der umgehenden intestinalen Resorption ist die intravenöse Eisentherapie bei richtiger Indikation der oralen überlegen ist^{45,46}. Des Weiteren kommt hinzu, dass die typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen wegfallen³⁹.

1.3 Eisenmangel in der Schwangerschaft

Eisenmangel ist eines der häufigsten internistischen Probleme in der Geburtshilfe. Je nach Schweregrad stellt eine Eisenmangelanämie einen hohen Risikofaktor für Mutter und Kind dar²².

1.3.1 Eisenstoffwechsel in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kommt es zu grundlegenden Veränderungen in fast jedem Organsystem, um sich an die neuen Bedürfnisse von Fetus und Plazenta anzupassen^{47,48,17}.

Sowohl der gesteigerte Sauerstoffbedarf als auch die hormonalen Veränderungen führen zu einem Anstieg des Blutplasmavolumens¹. Schon wenige Wochen nach der Befruchtung ist eine Zunahme von 10-15% des Plasmavolumens erkennbar. Dieses dehnt sich bis zur 34+0 SSW weiter aus und erreicht dann ein Plateau. Im Durchschnitt kommt es zu einer Zunahme von 1100-1600 ml – es entsteht ein Gesamtblutvolumen von 4700-5200 ml. Im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen ist das Plasmavolumen also um 30-50% erhöht^{49,48,2}. Mit dem Anstieg des Plasmavolumens geht eine Erhöhung der mütterlichen Auswurfleistung des Herzens, der Organperfusion und der venösen Kapazität einher¹. Verschiedene Studien zeigen eine positive Korrelation von Blutvolumenanstieg und dem Gewicht des Kindes bzw. der Anzahl der Feten^{1,2}. Postpartal kommt es zu einer sofortigen Abnahme des Plasmavolumens. Zwei bis fünf Tage nach der Geburt steigt es wieder an. Man geht davon aus, dass sich der Anstieg auf die erhöhte postpartale Aldosteronsekretion zurückführen lässt¹⁷.

Auch das Erythrozytenvolumen nimmt während der Schwangerschaft zu – jedoch nicht so stark wie das Blutvolumen¹⁷. Die Zunahme des Erythrozytenvolumens ist abhängig von der Eisenversorgung: Das Erythrozytenvolumen steigt ohne Eisensupplementierung nur um 15 bis 20 %, mit Eisensupplementierung hingegen um 20-30 % (250-450 ml)^{1,17}.

Parameter	Nicht schwangere Frauen	Drittes Trimester
Gesamtes Blutvolumen in ml	4000	5,200
Plasmavolumen in ml	2,600	3,500
Erythrozytenvolumen in ml	1,400	1,700

Tabelle 4 - Veränderungen hämatologischer Parameter in der Schwangerschaft¹

Zusätzlich steigt auch die Erythropoetinkonzentration in der Schwangerschaft um 50% an⁵⁰. Die erhöhte Erythropoetinkonzentration im Serum ist für die Zunahme des Erythrozytenvolumens verantwortlich und unterstützt dadurch den erhöhten Bedarf an Sauerstoff während der Schwangerschaft⁵¹. Durch die Diskrepanz der Volumenzunahme von Blutplasma und Erythrozyten kommt es in der Schwangerschaft zu einer physiologischen Abnahme der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokrits. Der Hämoglobinwert fällt bis zur 28+0 SSW/36+0 SSW⁵² und steigt danach bis zur Geburt wieder an, da die Zunahme des Plasmavolumens stagniert, das Erythrozytenvolumen jedoch weiter zunimmt^{1,17}.

Parameter	Nicht schwangere Erwachsene	Erstes Trimester	Zweites Trimester	Drittes Trimester
Erythropoetin (U/L)	4-27	12-25	8-67	14-222
Ferritin (ng/ml)	10-150	6-130	2-230	0-116
Transferrin (mg/dl)	200-400	254-344	220-441	288-530
Transferrinsättigung (%)	22-46	-	18-92	9-98
Serumeisen (µg/dl)	41-141	72-143	44-178	30-193
Hämoglobin (g/dl)	12-15,8	11,6-13,9	9,7-14,8	9,5-15
Hämatokrit (%)	35,4-44,4	31,0-41,0	30,0-39,0	28,0-40,0
MCH (pg/cell)	27-32	30-32	30-33	29-32
MCV (fl)	79-93	81-96	82-97	81-99
Erythrozyten (x10 ⁶ /mm ³)	4,0-5,2	3,42-4,55	2,81-4,49	2,71-4,43
Leukozyten (x10 ³ /mm ³)	3,5-9,1	5,7-13,6	5,6-14,8	5,9-16,9
Thrombozyten (x10 ⁹ /L)	166-415	174-391	155-409	146-429
C-reaktives Protein (mg/L)	0,2-3,0	-	0,4,-20,3	0,4-8,1

Tabelle 5 - Normwerte in der Schwangerschaft^{17,53}

Die, durch die Schwangerschaft hervorgerufenen, hämatologischen Veränderungen sollten sich postpartal nach sechs bis acht Wochen wieder normalisieren⁵⁶.

1.3.2 Eisenbedarf in der Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft erschwert es dem Körper erheblich seinen Eisenaushalt im Gleichgewicht zu halten². Es werden große Mengen von Eisen in der Placenta (~90 mg) und im Fetus (~270 mg) abgelagert und weitere 450 mg werden für die Plasmavolumenzunahme der Mutter benötigt⁵⁷. Dies führt zu einem Anstieg des Eisenbedarfs. Die Literatur veranschlagt hier Werte für die gesamte Schwangerschaft von 700 mg bis 850 mg⁵⁸, 1000 mg¹⁷ oder sogar 1200 mg⁵⁷. Zwar kommt es durch die ausbleibende Menstruation zu einem verminderten Blutverlust⁵⁸ von ungefähr 600 mg² – somit ist der Bedarf an Eisen in den ersten 10 Wochen der Schwangerschaft niedriger als bei nicht schwangeren Frauen –, der Bedarf steigt in den letzten 10 Wochen jedoch um ein Vielfaches (weitere 600 mg²)³⁶. Die Gefahr eines Eisenmangels ist dadurch weiter erhöht⁵⁸. Um eine Entleerung der Eisenspeicher zu verhindern, ohne dass Eisenpräparate eingenommen werden, sollte der Serum-Ferritinwert zu Beginn der Schwangerschaft bei 75-85 µg/l liegen². Die hämatologischen Veränderungen während einer normalen Schwangerschaft werden mit einer negativen Eisen-Bilanz assoziiert. Die Differenz zwischen dem Eisenbedarf und der Eisenaufnahme steigt mit fortschreitender Schwangerschaft, auch bei optimaler Ernährung. Der Eisenbedarf in der Schwangerschaft summiert sich daher auf – im Durchschnitt 4,4 mg/Tag. Dieser Wert ergibt sich aus dem Bedarf an Eisen von 0,8 mg/Tag im ersten Trimester bis zu 7,5 mg/Tag im dritten Trimester⁵⁹. Die maximale Eisen-Absorption liegt jedoch nur bei 2-3 mg/Tag. Daher entsteht ein tägliches Defizit von 1,0 bis 5,0 mg/Tag¹. Eine Studie von Barrett et al. zeigt jedoch auch, dass die Eisenabsorption im Laufe der Schwangerschaft ansteigt. Von 1 bis 1,5 mg pro Tag im ersten Trimester auf 5mg pro Tag im zweiten Trimester bis zu 9 mg pro Tag im dritten Trimester⁶⁰. Auf die gesamte Schwangerschaft gesehen, liegt der mütterliche Bedarf bei 400-500 mg. Der Bedarf des Fetus, des Uterus und der Plazenta ist mit circa 350 mg über die gesamte Schwangerschaft hinweg gedeckt. Daraus ergibt sich ein Bedarf von circa 1000 mg^{1,17}. Die WHO empfiehlt eine Eisenergänzung von ungefähr 60 mg pro Tag in den letzten sechs Monaten der Schwangerschaft⁵⁸. Der Eisenbedarf nach einer komplikationslosen Geburt mit geringem Blutverlust (um 250 ml) ohne vorbestehenden Eisenmangel liegt bei circa 1,1 mg/Tag bis zum Einsetzen der Menstruation⁵⁹. Dieser Bedarf lässt sich durch eine ausgewogene Ernährung decken⁵⁹. Bei normaler Ernährung liegt der Anteil von Nicht-Häm-Eisen bei ungefähr 10-14 mg pro Tag⁶¹. Der geringe Eisenbedarf lässt sie dadurch erklären, dass das Blutvolumen nach der Geburt wieder abnimmt. Das freigesetzte Eisen

kann wiederverwertet und gespeichert werden⁶². Der durchschnittliche Blutverlust während der Geburt beträgt 250- 300 ml, doch selbst in der modernen Geburtshilfe ist ein Blutverlust von über 500 ml während der Geburt keine Seltenheit^{1,35,59}. So hat eine Studie in Australien bei 13,1% aller Geburten einen Blutverlust von 500 ml feststellen können⁶³. Ab einem Blutverlust von 500 ml spricht man von laut WHO von einer postpartalen Blutung. Blutungen in der Schwangerschaft und während der Geburt sind für ca. 25 % aller mütterlichen Sterbefälle verantwortlich. Als Risikofaktoren für schwangerschaftsassozierte Blutungen gelten genetische Erkrankungen der Gerinnungskaskade, Rauchen, wiederholte Schwangerschaftsabbrüche sowie ein erhöhtes Alter der Mutter⁶⁴. Die Kombination aus präpartalem Eisenmangel und einem hohen Blutverlust während der Geburt sind die häufigste Ursache für eine postpartale Eisenmangelanämie^{35,39}. Die meisten Frauen mit einer postpartalen Eisenmangelanämie erholen sich in den Wochen, manchmal auch Monaten nach der Geburt⁶⁵.

1.3.3 Prävalenz

Man vermutet, dass fast die Hälfte aller schwangeren Frauen weltweit anämisch ist. Bis zu 75% der Schwangeren in den industrialisierten Ländern gehen schon mit einem Eisenmangel in die Schwangerschaft²⁰. Während der Schwangerschaft, liegt bei 25-92% der Frauen ein Eisenmangel vor. 16-30% der Schwangeren leiden sogar an einer Eisenmangelanämie¹. Die WHO gibt an, dass in den industrialisierten Länder 22,7% und in den Entwicklungsländern sogar 52% aller schwangeren Frauen an einer Anämie erkrankt sind. Durch den Blutverlust während der Geburt sind die Zahlen postpartum nochmals erhöht¹: So leiden bis zu 30% der Frauen auch noch sechs Monate nach der Entbindung an einem Eisenmangel⁶⁶. In Entwicklungsländern liegt die Prävalenz von postpartalem Eisenmangel bei 50 bis 80%⁶⁷, eine Eisenmangelanämie findet man sogar bei bis zu 17% aller Frauen nach der Entbindung¹.

1.3.4 Einteilung: Präpartum versus Postpartum

1.3.4.1 Präpartum

Die Definition eines Eisenmangels in der Schwangerschaft wird in Kapitel 1.2.2. behandelt und ist nach CDC abhängig davon, in welchem Trimenon sich die Schwangere befindet.

1.3.4.2 *Postpartum*

Es gibt keine einheitlichen Angaben über welchen Zeitraum sich das Wochenbett erstreckt. So spricht Protonotariou et al. von der Zeit 8- 32 Wochen nach der Geburt⁶⁸. Eine andere Möglichkeit ist es, den postpartalen Zeitraum bis zum Einsetzen der Periode zu definieren. Hier liegen jedoch breite individuelle Schwankungen vor. Schließlich kann der postpartale Zeitraum auch bis zum Ende der Stillzeit festgelegt werden³⁵.

Ein postpartaler Eisenmangel liegt vor, wenn die Hämoglobinkonzentration eine Woche nach der Geburt unter 110 g/L oder acht Wochen nach der Geburt unter 120 g/L liegt^{35,59,69}. Befindet sich der Hämoglobinwert nach der Geburt sogar unter 100g/l spricht man von einer klinisch signifikanten, postpartalen Anämie^{39,65}. In den ersten 24-48 Stunden postpartal zeigen bis zu 50% der Frauen eine Hb von <110 g/L, bis zu 20% der Mütter liegen sogar unter einem Hb von 100 g/L⁷⁰. Laut Milman et al. liegt die Prävalenz von Anämie in den ersten 48 Stunden nach der Geburt bei circa 50%, in Entwicklungsländern sogar bei 50-80%³⁵.

In einer Studie von Bergmann et al. werden zwei Versuchsgruppen während der Schwangerschaft jeweils mit einer Eisensubstitution bzw. einem Placebo behandelt. Eine Woche postpartal zeigen 14% der Frauen, die während der Schwangerschaft mit einem Eisenpräparat substituiert werden, einen Hb von <110 g/L. Bei Frauen, die mit einem Placebo substituiert werden, sind es sogar 24%. In der gleichen Studie werden die Messung acht Wochen postpartal wiederholt. Von den substituierten Probandinnen haben 8% einen Hb von <121 g/L, bei der Placebo-Gruppe lagen 16% unter einem Hb von 121 g/L⁶⁵.

1.3.4.3 Ätiologie

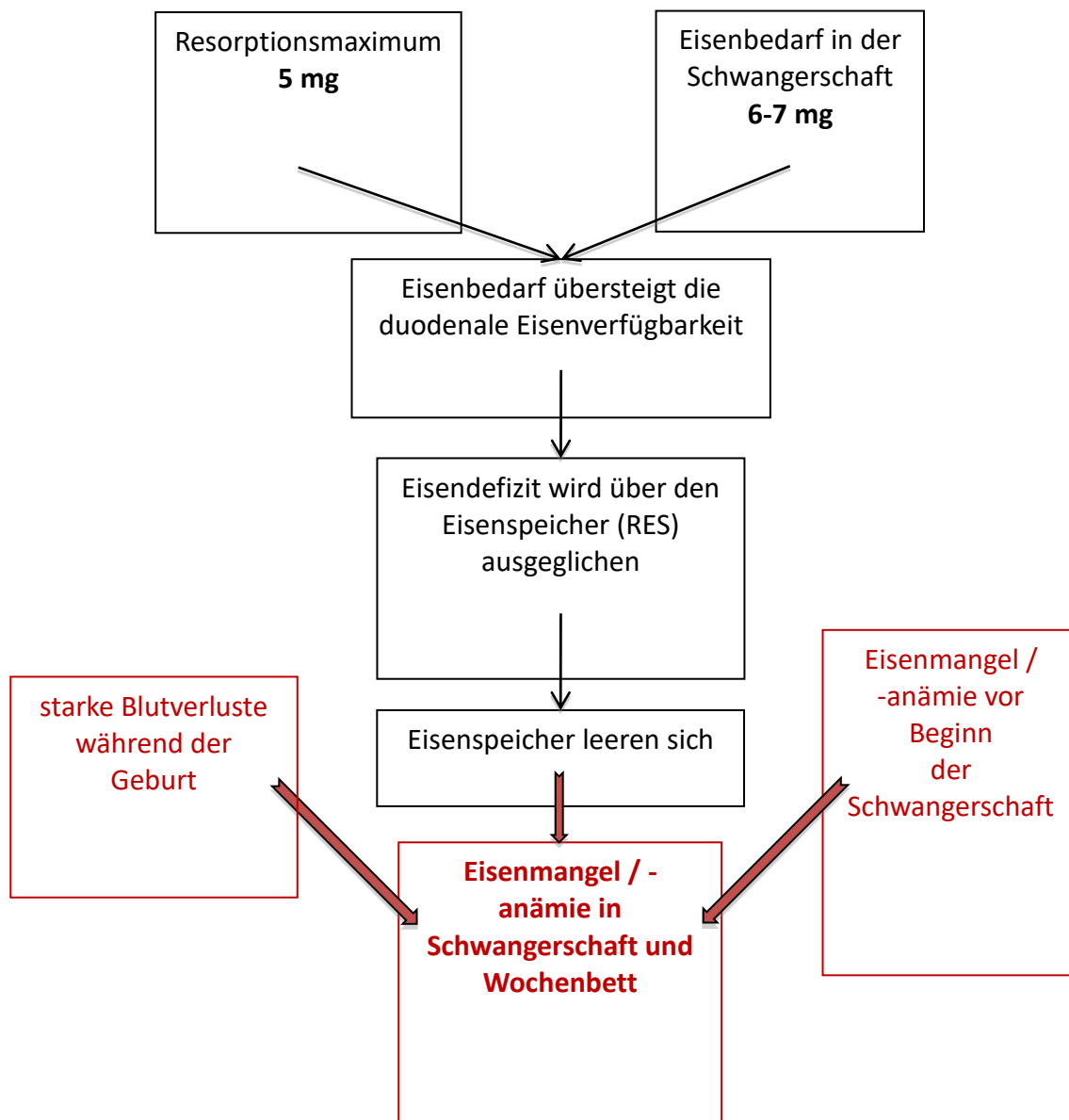


Abbildung 1- Folge des erhöhten Eisenbedarfs in der Schwangerschaft^{18,71}

1.3.5 Diagnostik

Da der Verlauf einer Schwangerschaft durch Eisenmangel beeinflusst werden kann, ist es wichtig den Eisenstatus während der Schwangerschaft regelmäßig zu überprüfen³⁶. Die Veränderungen im Eisenstoffwechsel während der Schwangerschaft, wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben, führen zu Veränderungen in der Eisenmangeldiagnostik. Für die richtige Interpretation der Laborergebnisse ist es essentiell die physiologischen Blutbild-Veränderungen zu kennen¹.

1.3.5.1 Die Bestimmung des C-reaktiven-Proteins (CRP)

Wie bereits in 1.2.7.2 beschrieben kommt der Bestimmung des C-reaktiven-Proteins (CRP) während der Schwangerschaft sowie peripartal eine besondere Bedeutung zu. Bei dem Eisenspeicherprotein Ferritin handelt es sich um ein Akut-Phase-Protein. Das bedeutet, dass es im Rahmen eines entzündlichen Geschehens, wie einer Infektion oder einem Gewebstrauma, zu einem eisenunabhängigen Anstieg der Serumferritinkonzentration kommt. Liegt also bei bestehendem Eisenmangel ein Entzündungsprozess vor, zeigen sich laborchemisch falsch normale bzw. falsch hohe Serumferritinkonzentrationen¹. Aus diesem Grund kann bei der alleinigen Bestimmung des Serumferritinwertes- bei vorliegendem Entzündungsprozess- keine Aussage zum Eisenstatus getroffen werden. Es sollte daher immer ein infektiöses oder entzündliches Geschehen ausgeschlossen werden, indem zusätzlich die CRP-Konzentration bestimmt wird. Während der Geburt kommt es auf Grund des Gewebetraumas durch den Geburtsvorgang zu einer Entzündungsreaktion des Körpers und folglich zu einem Serumferritinanstieg. Die Serumferritinkonzentration ist somit kein geeigneter Parameter um den postpartalen Eisenstatus zu beurteilen¹.

Zudem kommt es während der Schwangerschaft zu einem physiologischen Anstieg der inflammatorischen Biomarker und somit auch zu einem Anstieg der Serumferritinkonzentration⁵⁴. Aus diesem Grund erhöht sich die Schwelle, ab der man bei nicht schwangeren Frauen von einem Eisenmangel spricht wie in 1.3.1 beschrieben⁵⁵.

1.3.6 Therapie

Ziel der Eisenmangeltherapie ist es, Mutter und Kind sicher durch die Schwangerschaft zu geleiten und eine Fremdblutgabe während der Geburt zu vermeiden³⁹. Einen exemplarischen Therapieansatz zeigt Abbildung 2.

Prophylaxe (≥ 10 . SSW)	Therapie		
<div data-bbox="300 658 491 689" style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 10px;">Ferritin ≤ 70 ng/ml</div> <div data-bbox="316 730 478 757" style="text-align: center;"><u>Eisensubstitution:</u></div> <div data-bbox="309 775 485 801" style="text-align: center;">oral, 30-40 mg/Tag</div>	<div data-bbox="533 560 799 649" style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 10px;">Hb < 11 g/dl (1., 3. Trimenon) Hb $< 10,5$ g/dl (2. Trimenon) Ferritin ≤ 30 ng/ml</div> <div data-bbox="587 730 750 757" style="text-align: center;"><u>Eisensubstitution:</u></div> <div data-bbox="590 775 746 801" style="text-align: center;">oral, 100 mg/Tag</div>	<div data-bbox="842 488 1038 555" style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 10px;">Hb < 9 g/dl Ferritin ≤ 12 ng/ml</div> <div data-bbox="861 730 1024 757" style="text-align: center;"><u>Eisensubstitution:</u></div> <div data-bbox="890 775 995 801" style="text-align: center;">intravenös</div>	<div data-bbox="1075 313 1342 577" style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 10px;">Blutvolumenmangel-Symptome oder: unmittelbar präpartal Hb < 7 g/dl oder Hb < 9 g/dl + geburtshilfliche Blutungsrisiken</div> <div data-bbox="1133 775 1241 801" style="text-align: center;">Transfusion</div>

Abbildung 2 - Prophylaxe und Therapie von Eisenmangel in der Schwangerschaft⁷¹

1.3.7 Konsequenz

Eisenmangel kann während und nach der Schwangerschaft die Ursache vieler Komplikationen sein. Diese können sowohl die Mutter als auch das Kind betreffen. Leidet die Mutter an Eisenmangel, so besteht für den Feten ein erhöhtes Risiko von Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung^{22,35,72}. Auch ein erhöhtes Risiko für spontan Aborte, ein geringes Geburtsgewicht und sogar Todegeburten können durch den Eisenmangel der Mutter verursacht werden^{73,74}. Eine mütterliche Hämoglobinkonzentration von unter 6 g/L wird mit wenig Fruchtwasser, fetalo-zerebraler Vasodilatation und einem ungleichmäßigen Herzrhythmus assoziiert⁷⁵. Ein Großteil der Studien über die Auswirkungen von Eisenmangel auf den Feten konzentrieren sich besonders auf Myelinisierungsgeschehen und die Produktion von Neurotransmittern während der kindliche Entwicklung, da man davon ausgegangen ist, dass sich die Eisenkonzentration im Gehirn nach der Schließung der Bluthirnschranke nicht mehr ändert²⁹.

Zu den mütterlichen Risiken gehören entleerte Eisenspeicher, durch welche die Gefahr einer allogenen Bluttransfusion steigt. Des Weiteren kann es zu kardiovaskulärem Stress, verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel sowie kognitiven Beeinträchtigungen bis zu Depressionen kommen^{1,68,65,76}. Ab einer Hämoglobinkonzentration von weniger als 7 g/L steigt die mütterliche Letalität stark an⁷⁷. Postpartal kann es zu Laktationsbeschwerden, entleerten Eisenspeichern im Wochenbett und verlängerten Krankenhausaufenthalten kommen²².

2. Fragestellung

Das Thema Eisenmangel ist nach wie vor sehr wichtig, da viele Frauen (bis zu 40% weltweit) in der Schwangerschaft davon betroffen sind. Eisenmangel kann die Ursache vieler Komplikationen während und nach der Schwangerschaft sein. Trotz wiederholter Studien zu dem Thema hat sich in Deutschland kein einheitliches Standardprozedere zur Eisenmangeldiagnostik in der Schwangerenvorsorge durchgesetzt. Obwohl diese Fakten seit Jahrzehnten bekannt sind, ist Eisenmangel ein vernachlässigtes Thema in der Geburtshilfe.

Ziel der Studie ist es, die Häufigkeit und Verteilung des Eisenmangels in einer Kohorte schwangerer Frauen aus einer durchschnittlichen, deutschen Großstadt darzustellen und damit sekundär die Relevanz einer einheitlichen und genauen Eisenmangeldiagnostik zu zeigen. Bisher stammen die meisten Daten aus Familien mit einem sozial schwachen Hintergrund. In dieser Studie wurde Wert daraufgelegt, eine Gruppe von Frauen zu rekrutieren die aus einer mittleren bis gehobenen Gesellschaftsschicht einer deutschen Großstadt stammen. Im Einzelnen wurden in der vorliegenden Studie folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Wie hoch ist die Prävalenz von Eisenmangel bei schwangeren Frauen, ohne weitere Risikofaktoren, in einer deutschen Großstadt?
- Welche Parameter eignen sich zur Diagnostik eines Eisenmangels in der Schwangerschaft, während der Geburt und im Wochenbett? Korrelieren die verschiedenen diagnostischen Marker miteinander?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen maternalem Eisenmangel und postpartaler Depression?
- Korreliert der mütterliche Eisenmangel mit den kindlichen Hämoglobinwerten nach der Geburt?

3. Material und Methoden

3.1 Art der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine rein deskriptive Studie. Die Daten sind teilanonymisiert gespeichert und eine Rückverfolgung ist nur durch den Studienleiter möglich. Es wurde kein Einfluss auf die Therapie der jeweiligen Patientinnen genommen.

3.2 Studiendesign

3.2.1 Studiendauer

Die Rekrutierung der Patientinnen sowie die Erhebung der Daten erfolgte von März bis August 2009 im Rahmen einer Gerinnungsstudie. Die Auswertung der erweiterten Eisendiagnostik erfolgte von Dezember 2010 bis August 2011. Eine Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission ist bereits im Rahmen der Gerinnungsstudie ROTEM erfolgt.

3.2.2 Ort der Studiendurchführung

Die Studie wurde am Standort Innenstadt der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München in Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie durchgeführt.

3.2.3 Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patientinnen ab der 31+0 Schwangerschaftswoche (SSW) aufgenommen, die in der Schwangerenambulanz der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München Campus Innenstadt betreut wurde. Die Patientinnen mussten über 18 Jahre alt sein und Einwilligungsfähigkeit musste gegeben sein.

3.2.4 Ausschlusskriterien

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Strafgefangene, Patientinnen mit bekannter Betreuung, Patientinnen mit neurologisch- psychiatrischen Grunderkrankungen mit Einschränkung der Geschäftsfähigkeit sowie Minderjährige.

3.2.5 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 135 gesunden, schwangeren Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 33,57 Jahren.

3.3 Ablauf der Studie

3.3.1 Patientenrekrutierung

Die Probandinnen wurden aus dem Kollektiv der Patientinnen rekrutiert, die sich ab der 31+0 Schwangerschaftswoche (SSW) im Rahmen der normalen Geburtsvorbereitung und Anmeldung in der Schwangerenambulanz der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellten.

3.3.2 Studienaufklärung

Vor Einschluss der Patientinnen in die Studie wurde ihr schriftliches Einverständnis eingeholt. Dies erfolgte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Schwangerenambulanz. Eine Aufklärung über die Studie erfolgte schriftlich im Rahmen eines persönlichen Gespräches - nach Ausfüllen eines detaillierten Gerinnungs- und Anamnesefragebogens.

3.3.3 Messzeitpunkte

Im Anschluss an die Einwilligung erfolgte bei Erstvorstellung ab der 31+0 SSW eine Blutentnahme mit einem Gesamtvolumen von 17ml. Davon waren 8ml für die, bei allen Schwangeren durchzuführende, Routinediagnostik vorgesehen. Die Übrigen 9ml dienten der erweiterten Gerinnungsdiagnostik im Rahmen der vorliegenden Studie. Dieser Vorgang wurde im Kreissaal bei Aufnahme zur Geburt sowie im Wochenbett zwischen dem zweiten bis vierten postpartalen Tag im Rahmen einer routinemäßigen Blutentnahme wiederholt.

3.4 Datenerhebung

Zur detaillierten Erfassung der klinischen Daten wurden die relevanten Patienteninformationen sowie -befunde teilanonymisiert in einer Datenbank erfasst. Jede Studienteilnehmereinwilligung ist hierbei mit einer fortlaufenden Nummer versehen. Die Nummerierung erfolgte in Reihenfolge der Studienaufnahmen. Die Speicherung der Studiendaten im Gerinnungslabor erfolgte ebenfalls unter dieser Studiennummer. In der Datenbank selbst wurden keine Informationen (weder Name, noch Geburtsdatum oder Fallnummer) hinterlegt, die eine Identifikation der Patientin zulassen.

3.5 Datenauswertung

Die rechnerische Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels der Programme Microsoft Excel und Microsoft PowerPoint 2007 (Microsoft Cooperation, CA, US).

3.6 Statistische Methoden

Für alle statistischen Analysen wurde das Softwarepaket R benutzt. R Development Core Team (2010). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org>

4. Ergebnisse

Im Rahmen der Geburtsanmeldung ab der 31+0 Schwangerschaftswoche (SSW), wurden 135 gesunde Frauen ausgewählt. Bei ihnen wurde zu drei Zeitpunkten eine erweiterte Anämie Diagnostik durchgeführt: Es wurde der Hämoglobin-, der Eisen-, der Ferritin- und der Transferrin-Wert gemessen sowie der löslicher Transferrinrezeptor, das CRP und das MCV ermittelt. Die erste Blutentnahme erfolgte bei Studieneinschluss ab der 31+0 SSW, die zweite bei der Geburt und die dritte schließlich zwischen dem ersten und vierten postpartalen Tag.

4.1 Die Prävalenz von Eisenmangel

4.1.1 Prävalenz latenter Eisenmangel

Bei der Messung der Serumferritinwerte zeigte sich, dass aus dem Kollektiv der 134 Schwangeren, ohne zusätzliche Risikofaktoren, 112 Frauen einen Ferritinwert von $< 30 \mu\text{g/dl}$ haben. Somit leiden 82% des Gesamtkollektivs an einem latenten Eisenmangel.

4.1.2 Prävalenz manifester Eisenmangel

Bei 70 Frauen aus dem Gesamtkollektiv zeigte sich ein Ferritinwert von $< 15 \mu\text{g/dl}$, somit leiden 51,85% der Frauen an einem manifesten Eisenmangel. Es konnte jedoch nur bei 24 von 70 Frauen ein Hämoglobinwert unter 11 g/dl festgestellt werden. Der durchschnittliche Hämoglobinwert lag bei $11,7 \text{ g/dl}$ (siehe Tabelle 7).

	Anzahl der Betroffene n	Prozent-ualer Anteil	Durchschnittl. Hämoglobin-Wert in g/dl	Anzahl mit Hämoglobin-Wert <11 g/dl	Form
Ferritin <30µg/dl	112	82%	1. Ko: 12,12 2. Ko: 11,86 3. Ko: 11,1 Gesamt: 11,71 g/dl	1. Ko: n = 8 2. Ko: n = 15 3. Ko: n = 28	Latenter Eisenmangel
Ferritin <15µg/dl	70	51,85%	1. Ko: 12,03 2. Ko: 11,53 3. Ko: 11,05 Gesamt: 11,53 g/dl	1. Ko: n = 7 2. Ko: n = 10 3. Ko: n = 18	Manifester Eisenmangel

Tabelle 6- Prävalenz von latentem Eisenmangel und manifestem Eisenmangel in unserer Studie. (1.-3. Ko= Kontrolle Blutentnahme zu den Zeitpunkten: 1. ab 31+0 SSW, 2. bei Geburt und 3. im Wochenbett)

4.2 Die Auswertung diagnostischer Laborparameter

4.2.1 Auswertung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von den Ferritinwerten

Die hohe Anzahl von Frauen die an einem Eisenmangel leiden und deren Hämoglobinwert gleichzeitig im Normbereich liegt, wirft die Frage auf, ob sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des Ferritin-Werts und der Höhe des Hämoglobin-Werts beobachten lässt. Dazu wurden die Ferritin-Werte der Probandinnen zu jeder Messung in drei Gruppen aufgeteilt. In die erste Gruppe a. wurden alle schwangeren Frauen mit einem Ferritinwert < 15 µg/dl eingeschlossen, in die zweite Gruppe wurden alle Probandinnen mit einem Ferritinwert zwischen 15 und 30 µg/dl eingeschlossen und in die dritte Gruppe setzt sich aus allen schwangeren Frauen mit einem Ferritinwert von > 30 µg/dl zusammen. Um festzustellen ob ein signifikanter Unterschied der Hämoglobin-Werte in Abhängigkeit von den Ferritin-Werten vorliegt wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet.

4.2.1.1 Erste Messung:

- a. Probandinnen mit einem Ferritinwert < 15 (n=89)
- b. Probandinnen mit einem Ferritinwert > 15 bis 30 (n=28)
- c. Probandinnen mit einem Ferritinwert > 30 (n=9)

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe a. (mit den Ferritinwerten < 15) mit den Hämoglobinwerten der Gruppe b. (mit den Ferritinwerten zwischen 15 und 30) zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,1345$),

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe b. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe c. zeigt sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,01281$). Interpretation KI: [-1,4999539;-0,1000128]

Vergleicht man schließlich die Hämoglobinwerte der Gruppe a. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe c. so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0006016$). Interpretation KI: [-1,6000106;-0,5000307]

Es ist zu beachten, dass sich in der Gruppe c. nur 9 Probandinnen befinden. Dadurch ist die Auswertung nicht als absolut aussagekräftig zu bewerten.

4.2.1.2 Zweite Messung

- a. Probandinnen mit einem Ferritinwerte < 15 (n=47)
- b. Probandinnen mit einem Ferritinwert > 15 bis 30 (n=26)
- c. Probandinnen mit einem Ferritinwert > 30 (n=9)

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe a. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe b. zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,08478$)

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe b. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe c. zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,05707$).

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe a. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe c. so zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,6551$).

4.2.1.3 Dritte Messung:

- a. Probandinnen mit einem Ferritinwerte < 15 (n=24)
- b. Probandinnen mit einem Ferritinwert > 15 bis 30 (n=26)
- c. Probandinnen mit einem Ferritinwert > 30 (n=34)

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe a. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe b. zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,05311$)

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe b. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe c. zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,5256$).

Vergleicht man die Hämoglobinwerte der Gruppe a. mit den Hämoglobinwerten der Gruppe c. so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p= 0,01339$). Interpretation: KI[-1,6000311;-0,1999627]

Die Grafiken zeigen die Veränderung der Hämoglobin-Werte, Ferritin-Werte und CRP-Werte der Patientinnen zu den drei Zeitpunkten der Blutentnahme.

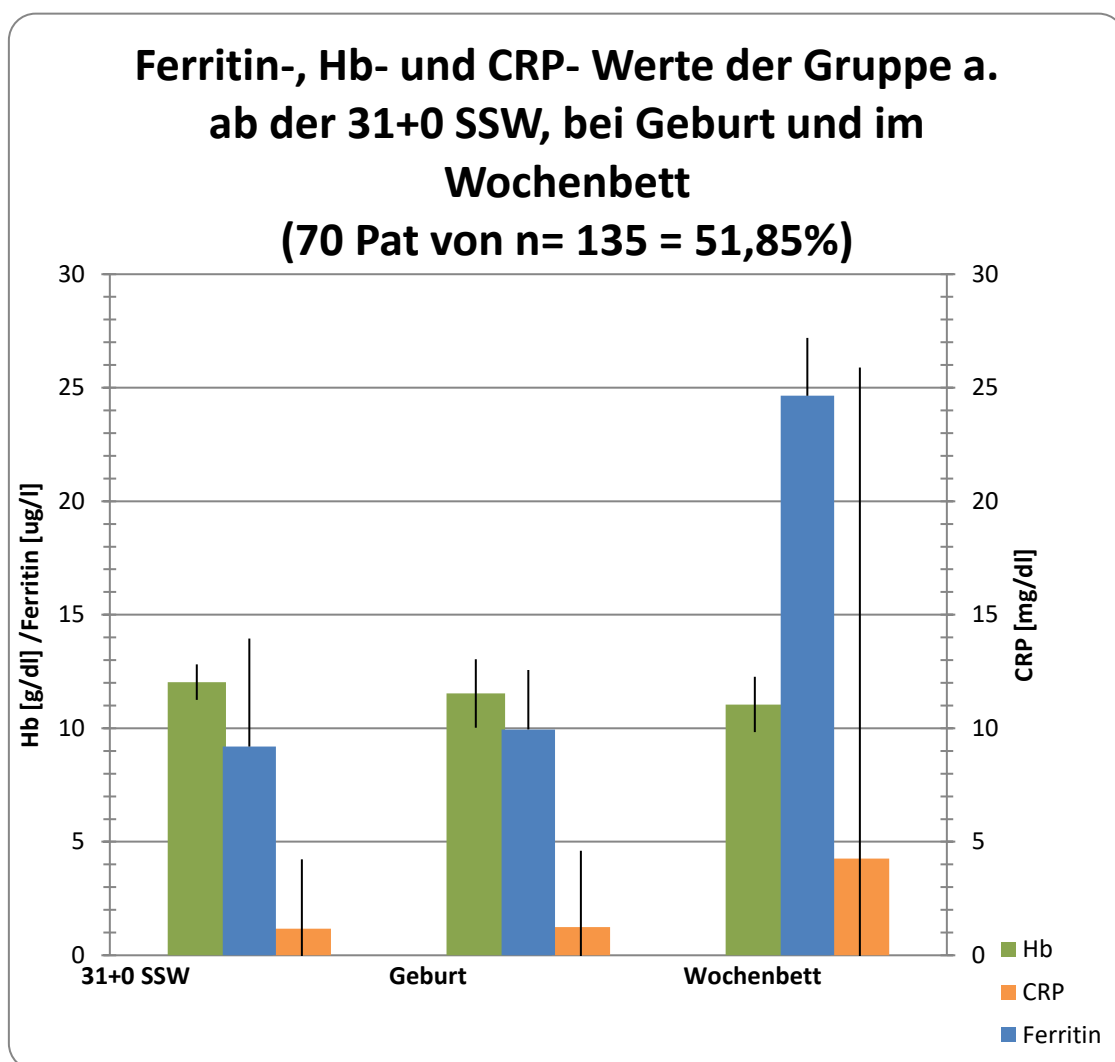


Abbildung 3- Veränderungen von Ferritin-, Hb- und CRP- Werten im Zeitraum von der 31+0 SSW bis zum Wochenbett. Die Gruppe a. setzt sich zusammen aus allen Schwangeren, die bei den ersten beiden Blutentnahmen (31+0 SSW und während der Geburt) einen Ferritinwert von < 15 µg/dl aufwiesen. Postpartal zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Ferritin- und CRP- Wertes.

**Ferritin-, Hb- und CRP- Werte der Gruppe
a. ab der 31+0 SSW, bei Geburt und im
Wochenbett
(112 Pat von n= 135 =82,96 %)**

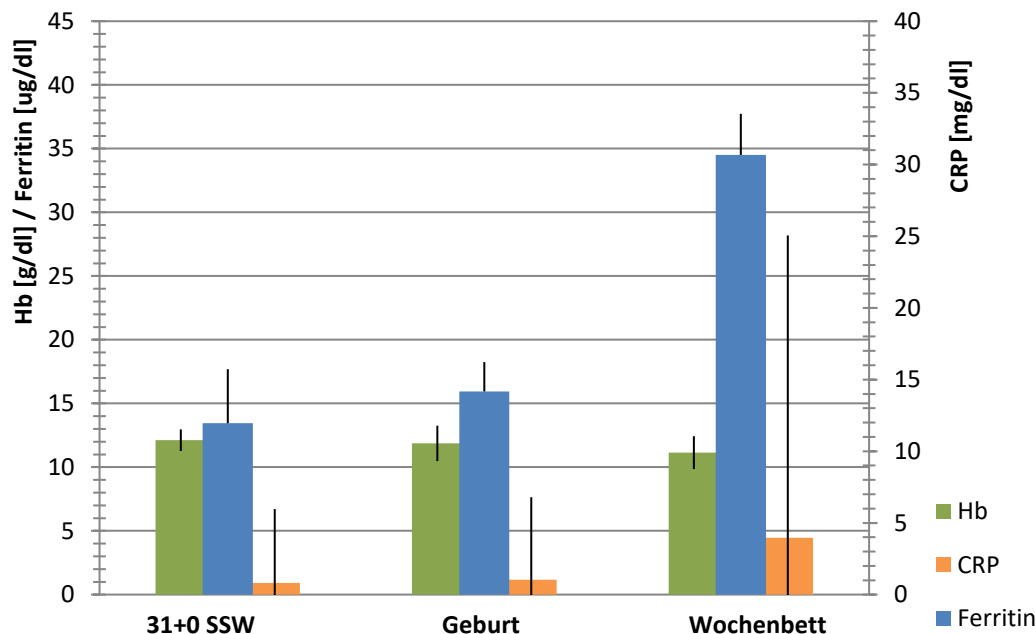


Abbildung 4- Veränderungen von Ferritin-, Hb- und CRP- Werten im Zeitraum von der 31+0 SSW bis zum Wochenbett. Die Gruppe a. setzt sich zusammen aus allen Schwangeren, die bei den ersten beiden Blutentnahmen (31+0 SSW und während der Geburt) einen Ferritinwert von < 30 µg/dl aufwiesen. Postpartal zeigt sich ein deutlicher Anstieg des Ferritin- und CRP- Wertes.

4.2.2 Korrelation der Ferritin-Werte mit den CRP-Werten

Es erfolgte die Messung des Ferritinwerts und des CRP-Werts vor- während- und nach der Geburt. Es erfolgte die statistische Auswertung der Daten um eine Korrelation zwischen dem Ferritinwert und dem CRP Wert aufzuzeigen. Bei der Auswertung zeigte sich zwischen dem ersten und zweiten Meßzeitpunkt, also vor- und während der Geburt kein Hinweis auf eine Korrelation von Ferritin- und dem CRP- Wert. Zum dritten Zeitpunkt, also nach der Geburt, lässt sich jedoch ein eindeutiger Trend feststellen (**p=< 0,0001**): Nach der Geburt zeigt sich je höher der CRP-Wert ist desto höher ist auch der Ferritin-Wert.

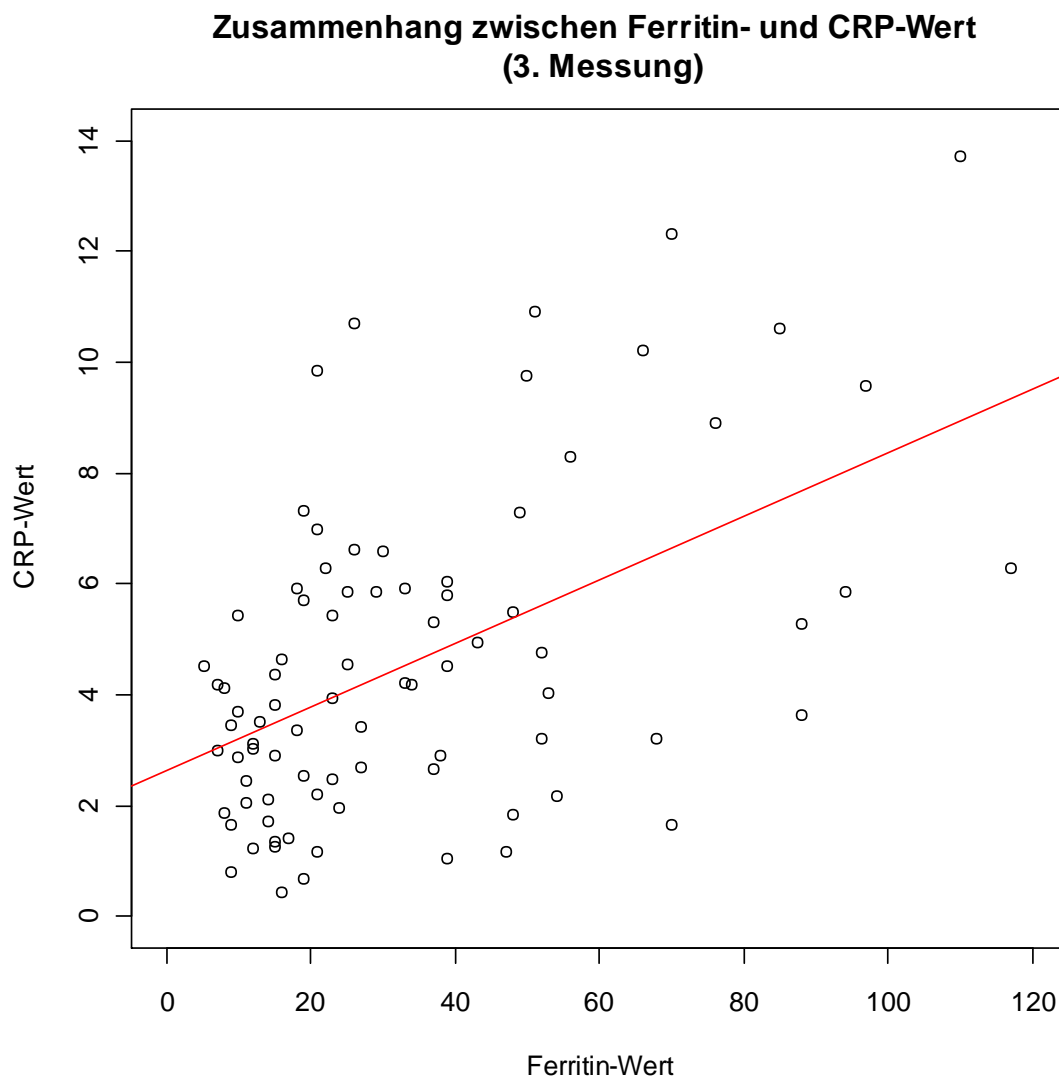


Abbildung 5 Korrelation zwischen dem Ferritinwert zum Zeitpunkt nach der Geburt und dem CRP-Wert zum Zeitpunkt nach der Geburt. Es ist ein eindeutiger Trend nachweisbar: Je höher der CRP Wert, desto höher ist der Ferritinwert. Univariantes Regressionsmodell: $p < 0,0001$.

4.2.3 Korrelation Ferritin Werte und Transferrinsättigung

Die Auswertung der Daten erfolgte zu den drei verschiedenen Blutentnahmen, es konnte jedoch zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation zwischen den Ferritinwerten und der Transferrinsättigung aufgezeigt werden. Bei der Probenentnahme ist ein Transportfehler aufgetreten, Aufgrund dessen konnten durch die retrospektive Datenverarbeitung keinen zuverlässigen Daten erhoben werden.

4.3 Auswertung des SF-12 Fragebogens und der Hämoglobinwerte

4.3.1 Der SF-12–Lebensqualitäts-Fragebogen

Der SF-12 Fragebogen ist eine Kurzform des SF-36 Gesundheitsfragebogen. Der Fragebogen enthält 12 Fragen zu dem physischen und psychischen Befinden von Patienten. Er besteht aus einer körperlichen und einer psychischen Summenskala. Es ermöglicht die Erhebung und Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Handbuch SF-36). Die Probandinnen der Studie füllten den Fragenbogen postpartal im Wochenbett aus (siehe Anhang) im Rahmen der vorangegangenen ROTEM Gerinnungsstudie aus.

4.3.2 Korrelation von Lebensqualität mit dem Hämoglobinwert der Probandinnen

Das Ziel dieser Datenauswertung war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der psychischen und der körperlichen Summenskala und dem Hämoglobinwert der Frauen zu beobachten. Wir beschränkten uns ausschließlich auf diese Fragestellung, da bereits im Rahmen der ROTEM Gerinnungsstudie, der Vorläuferstudie, eine ausführliche Auswertung der Fragebögen geplant war.

4.3.2.1 *Der Zusammenhang zwischen der psychischen Summenskala und dem Hämoglobinwert*

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,504023$) zwischen dem Score der psychischen Summenskala und dem Hämoglobinwert der Probandinnen. Bei steigendem Hämoglobinwert ist der Score der psychischen Summenskala tendenziell erhöht. Der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,070.

4.3.2.2 *Der Zusammenhand zwischen der physischen Summenskala und dem Hämoglobinwert.*

Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem Score der physischen Summenskala und dem Hämoglobinwert zeigt kein signifikantes Ergebnis ($P = 0,93330$). Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,008.

4.4 Auswertung des kindlichen Hämoglobinwertes nach der Geburt

Als weitere Fragestellung wurde untersucht, ob sich ein Zusammenhang zwischen dem mütterlichen und dem kindlichen Hämoglobinwert nachweisen lässt. Der kindliche Hämoglobinwert wurde mit den mütterlichen Hämoglobinwerten zu den Zeitpunkten bei Studieneinschluss ab der 30-32 SSW, bei der Geburt und schließlich zwischen dem ersten und vierten postpartalen Tag verglichen.

4.4.1.1 Erste Messung

Aus dem Vergleich des kindlichen Hämoglobinwertes nach der Geburt mit dem mütterlichen Hämoglobinwert bei Studieneinschluss ab der 30.-32. SSW ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0.0100658, sowie $p=0.6398$ beim Chi²-Test.

4.4.1.2 Zweite Messung

Aus dem Vergleich des kindlichen Hämoglobinwertes nach der Geburt mit dem mütterlichen Hämoglobinwert peripartal ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0.1022688, sowie $p=0.02279$ beim Chi²-Test.

4.4.1.3 Dritte Messung

Aus dem Vergleich des kindlichen Hämoglobinwertes nach der Geburt mit dem mütterlichen Hämoglobinwert postpartal ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0.08302974, sowie $p=0.1447$ beim Chi²-Test.

Zwischen dem mütterlichen Hämoglobinwert zum Zeitpunkt der Geburt und kindlichem Hämoglobinwert besteht ein signifikanter Zusammenhang. Dieser ist allerdings nicht sehr hoch (Korrelationskoeffizient beträgt 0.1022688).

5. Diskussion

5.1 Die Prävalenz des Eisenmangels

Weltweit gibt es keine einheitlichen Angaben zur Definition eines Eisenmangels bzw. einer Eisenmangelanämie und somit auch keine einheitlichen Referenzwerte. Aus diesem Grund variiert auch die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in sämtlichen Studien. Natürlich beeinflussen auch äußere Umstände die Prävalenz, es bedarf jedoch einer grundlegenden Definition der Referenzwerte und der herangezogenen diagnostischen Parameter um einheitliche Aussagen zur Prävalenz treffen zu können.

In dem untersuchten Kollektiv dieser Studie zeigte sich bei 82% der Probandinnen entleerte Eisenspeicher und damit ein latenter Eisenmangel (Ferritin <30). 52% der Probandinnen in der hier untersuchten Studie leiden nach der Konsensus Definition⁷¹ an einem manifesten Eisenmangel (Ferritin <15). Im Folgenden werden die Prävalenzen anderer europäischer Staaten und der USA aufgeführt und mit den Daten der vorliegenden Studie in Beziehung gesetzt.

5.1.1 Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in den USA

Die amerikanischen Definitionen eines Eisenmangels und einer Eisenmangelanämie werden von der World Health Organisation (WHO) und dem Center of Disease Control and Prevention (CDC) vorgegeben. Die WHO und CDC konzentrieren sich primär auf die Prävalenz von Eisenmangelanämie und nicht auf die Prävalenz von Eisenmangel.

Die WHO definiert Eisenmangel als einen Zustand, in dem es keine mobilisierbaren Eisenspeicher gibt und der Transport von Eisen in das Gewebe gefährdet ist. Kommt es zu einer verminderten Erythropoese und sinkt der Hämoglobinwert unter das Optimum, so spricht man von Eisenmangelanämie²⁰. Ein Eisenmangel liegt laut WHO bei einem Ferritinwert von $<15 \mu\text{g/L}$ sowie einem Hb-Wert von $>11\text{g/dL}$ vor. Ab einem Hämoglobinwert von $<12 \text{g/dl}$ leiden nicht-schwangere Frauen an einer Anämie. Bei schwangeren Frauen liegt diese Schwelle bei einem Hämoglobinwert von $<11 \text{g/dl}$. Ab einem Hämoglobinwert von $<7 \text{g/dl}$ liegt eine schwere Anämie und ab einem Hämoglobinwert von $<4 \text{g/dl}$ eine sehr schwere Anämie vor²⁰. Auf Basis dieser Referenzwerte leiden in Europa zwischen 18,6% und 31,6% der schwangeren Frauen an einer Eisenmangelanämie, weltweit sind es sogar 39,9% bis 43,8%. Von den nicht-schwangeren Frauen in Europa sind 14,7% bis 23,3% betroffen. Weltweit leiden circa 30,2% der Frauen an einer Eisenmangelanämie²⁰.

Das *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) unterteilt die Schwellenwerte bei Schwangeren zusätzlich nach der Dauer der Schwangerschaft. Im ersten Trimester liegt eine Anämie vor, wenn sich der Hämoglobinwert unter $110 \text{ g/L} = 11 \text{ g/dl}$ befindet. Im zweiten Trimester liegt der Schwellenwert bei $<105 \text{ g/L} = 10,5 \text{ g/dl}$ und im dritten Trimester bei einem Hämoglobinwert von $<110 \text{ g/L} = 11 \text{ g/dl}$ ²¹.

Die Prävalenz einer Eisenmangelanämie liegt in den USA auf Basis dieser Werte bei 9% im ersten, 14% im zweiten und 37% im dritten Trimester. Die Daten des CDC zur Prävalenz einer Eisenmangelanämie stammen von dem Pregnancy Nutrition Surveillance System (PNSS). Hier werden Daten von sämtlichen schwangeren Frauen erhoben, die in einem staatlichen Krankenhaus entbinden⁷⁸. Aus wirtschaftlichen Gründen werden standardmäßig jedoch nur der Hämoglobin- und der Hämatokritwert bestimmt. Bei der Interpretation der von der CDC erhobenen Daten ist zu beachten, dass es sich nicht um eine randomisierte, kontrollierte Datenerhebung handelt. Die Daten werden mit landesweit unterschiedlicher Qualität und auf unterschiedliche Weise erhoben⁷⁸.

Die Datenbank der WHO und des CDC sammeln Daten weltweit und benötigen dafür einen Parameter, der überall bestimmbar und kostengünstig erhältlich ist. Es geht weniger um eine hohe Spezifität und Sensitivität als vielmehr darum mit einer großen Datenmenge ein Überblickswissen zu erhalten. Vor diesem Hintergrund haben sich die amerikanischen Organisationen ausschließlich für die Messung des Hämoglobinwertes zur Bestimmung einer Eisenmangelanämie entschieden⁷⁹.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei 82% der Probandinnen ein latenter Eisenmangel nach unserer Definition mit einem Ferritinwert $<30 \mu\text{g/dl}$. Des Weiteren fand sich bei 52% der Probandinnen ein manifester Eisenmangel (Ferritin $< 15 \mu\text{g/dl}$). Schaut man nun an bei welchen Probandinnen zusätzlich der Hämoglobinwert vermindert ist, liegt bei 17,91% der schwangeren Frauen eine Eisenmangelanämie vor. Diese Prävalenz von 17,91% in der vorliegenden Studie liegt damit knapp unter der, durch die WHO ermittelte Prävalenz von Eisenmangelanämie mit 18,6% bis 31,6 % der schwangeren Frauen in Europa.

5.1.2 Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in der Schweiz

Laut einer Studie von Breyman et al. leiden 80% aller nicht schwangeren, menstruierenden Frauen in der Schweiz bereits an reduzierten Eisenspeichern¹⁸. Während der Schwangerschaft, liegt bei 25% bis 92% der Frauen ein Eisenmangel vor. 16-30% der Schwangeren leiden sogar an einer Eisenmangelanämie¹. Die weite Spannbreite der Werte lässt sich dadurch erklären, dass auch Breyman et al. keine einheitlichen Definitionen eines Eisenmangels in seinen Studien nutzten: So spricht er

2000 von einem latenten Eisenmangel ab einem Ferritinwert $<12 \mu\text{g/L}$ ⁸⁰. Eine Arbeit von 2010 definiert einen latenten Eisenmangel ab einem Ferritinwert $<30 \mu\text{g/L}$ und einer Eisenmangelanämie ab einem Ferritinwert $<15 \mu\text{g/L}$ ²². In einer Studie von 2012 zeigte sich in einer Kohorte von 470 schwangeren Frauen bei 31,8% der Frauen ein Eisenmangel und bei 6,2% der Frauen eine Eisenmangelanämie im zweiten Trimester⁸¹. Hier spricht Breymann et al. ab einem Ferritinwert $<20 \mu\text{g/L}$ von entleerten Eisenspeichern und ab einem Ferritinwert von $<15 \mu\text{g/L}$ von einem schweren Eisenmangel. Der Hämoglobin-Grenzwert lag in dieser Studie bei 11 g/dl ⁸¹. Somit litten die Probandinnen mit einem Hämoglobinwert $>11 \text{ g/dl}$ und einem Ferritinwert $<20 \mu\text{g/L}$ an einem Eisenmangel und Probandinnen mit einem Hämoglobinwert $<11 \text{ g/dl}$ und einem Ferritinwert $<15 \mu\text{g/L}$ an einer Eisenmangelanämie⁸¹. Breymann et al. orientieren sich mit ihrer Definition an Empfehlungen des Institute of Medicine, Washington (IOM), sowie an einer Studie von Cogswell et al.^{82,83}.

2001 wurde in der Schweiz eine weitere Studie zur Prävalenz von Eisenmangel durchgeführt. Diese Studie zeigt, dass 3% der schwangeren Frauen an einer Eisenmangelanämie litten und 5% an einem Eisenmangel (hier: Ferritin $<12 \mu\text{g/L}$)⁸⁴.

Betrachten wir nun die Ergebnisse der vorliegenden Studie und setzen Sie in Bezug zu Breymanns Definition eines Eisenmangels und einer Eisenmangelanämie von 2012: Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie leiden in Deutschland deutlich mehr Frauen an einem Eisenmangel und einer Eisenmangelanämie als Breymann et. al. in seinen Studien für die Schweiz beschreibt. Die Ergebnisse zur Prävalenz des untersuchten Kollektives zeigte, dass bis zu 82% der schwangeren Frauen entleerte Eisenspeicher haben (Ferritin <30). 52% leiden nach der Konsensus Definition an einer Eisenmangelanämie (Ferritin <15). Diese deutlich niedrigeren Werte lassen sich möglicherweise dadurch erklären, dass die Probandinnen in der Studie von Breymann während der Schwangerschaft eine routinemäßige Eisenergänzung erhalten haben⁸¹.

5.1.3 Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in Dänemark

Milman et al. aus Dänemark konnten in ihren Studien bei 14% bis 52% der schwangeren Frauen einen Eisenmangel und bei 12% bis 17% eine Eisenmangelanämie nachweisen⁷². In den verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Definitionen für einen Eisenmangel und eine Eisenmangelanämie benutzt: In einer Studie von 1991 definierte er einen prälatenten Eisenmangel als einen Ferritinwert $<20 \mu\text{g/L}$, einen latenten Eisenmangel als einen Ferritinwert $<20 \mu\text{g/L}$ mit einer Transferrinsättigung von $<15\%$. Eine Eisenmangelanämie definierte er als einen Ferritinwert $<20 \mu\text{g/L}$ in Kombination mit einem Hämoglobinwert von $<11 \text{ g/dl}$ ⁸⁵. In dieser Studie zeigten 92% der schwangeren Frauen entleerte Eisenspeicher, 65% einen manifesten Eisenmangel und

18% eine Eisenmangelanämie⁸⁵.

In späteren Studien passen Milman et al. die Referenzwerte zur Definition eines Eisenmangels an. Bereits ein Ferritinwert $<30 \mu\text{g/L}$ zeigt nun entleerte Eisenspeicher an. Ein latenter Eisenmangel stellt sich ab einem Ferritinwert $<15 \mu\text{g/L}$ ein und ab einem Ferritinwert $<12 \mu\text{g/L}$ spricht er von einer Eisenmangelanämie⁸⁶. Mit der Änderung der Referenzwerte kommt es auch zu einer verminderten Prävalenz. So zeigt sich in einer groß angelegten Studie von 1996 bei 19% der schwangeren Probandinnen ein Eisenmangel und bei 12% eine Eisenmangelanämie^{72,86}.

Milman et al. hat zudem Grenzwerte für den Hämoglobingehalt gesunder Frauen in der Schwangerschaft festgelegt. Es liegt ein Eisenmangel vor, wenn der Hämoglobinwert die folgenden Angaben unterschreiten: 105 g/L in der 18. Schwangerschaftswoche, 103 g/L in der 32. Schwangerschaftswoche und 108 g/L in der 39. Schwangerschaftswoche. Für die klinische Praxis wurden die Werte geändert auf $<110 \text{ g/L}$ im ersten und im dritten Trimester und $<105 \text{ g/L}$ im zweiten Trimester⁸⁷.

Vergleicht man nun unsere Prävalenz mit den Daten von Milman et al. zeigt sich, dass die von Milman et al. ermittelte Prävalenz ebenfalls mit unseren Daten übereinstimmen, wenn die Referenzwerte angeglichen werden⁸⁶.

5.1.4 Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in England

Die British Society for Haematology, Obstetric Haematology Group (BSH OHG) und das British Committee for Standards in Haematology haben 2012 die *UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy* veröffentlicht⁸⁸. Sie definieren Anämie als einen Hämoglobinwert $<110 \text{ g/L}$ im ersten Trimester, $<105 \text{ g/L}$ im zweiten und dritten Trimester und einen Hämoglobinwert $<100 \text{ g/L}$ Postpartum. Von einem prälatenten Eisenmangel spricht Pavord et al. ab einem Ferritinwert $<30 \mu\text{g/L}$ und einem latenten Eisenmangel ab einem Ferritinwert $<15 \mu\text{g/L}$. In einer Kohorte von 576 schwangeren Frauen konnte bei 25% ein Eisenmangel und bei 6% eine Eisenmangelanämie nachgewiesen werden⁸⁸. Pavord et al. verwenden somit die gleichen Referenzwerte wie in der vorliegenden Studie, jedoch findet sich in dem hier untersuchten Kollektiv eine deutlich höhere Prävalenz eines latenten Eisenmangels (bei Pavord et al. prälatenter Eisenmangel) mit 82% und auch eines manifesten Eisenmangels (bei Pavord et al. latenter Eisenmangel) mit 53%. Pavord et al. liegen mit ihren Ergebnissen auch deutlich unter der Prävalenz von Breymann et al.

5.1.5 Die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in Deutschland

Bereits 2002 veröffentlichte Bergmann et al eine Studien zur Prävalenz von Eisenmangel in Deutschland⁸⁹. Aus einer Kohorte von 378 Probandinnen litten 12% der Frauen an einer Eisenmangelanämie und 31% an einem Eisenmangel⁸⁹. Definiert wurde eine Eisenmangelanämie als ein Hämoglobinwert <11 g/dl in Kombination mit einem sTfR >3,3 mg/L. Ein Eisenmangel definiert Bergmann et al als Hämoglobinwert >11 g/dl mit einem erhöhten sTfR >3,3 mg/L.

Die Definition eines Eisenmangels und einer Eisenmangelanämie in der vorliegenden Studie lehnt sich an die Empfehlungen des Adhoc-Arbeitskreises zur Prophylaxe und Therapie von Eisenmangel und Anämie in der Geburtsmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. Dudenhausen an⁷¹. Diese Empfehlungen sprechen ab einem Ferritinwert <30 µg/dl von insuffizienten Eisenspeicher und ab einem Ferritinwert <15 µg/L von entleerten Eisenspeichern. Diese Grenzwerte werden auch in den *UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy* unterstützt⁸⁸.

	Latenter Eisenmangel		Manifester Eisenmangel		Eisenmangelanämie	
	Hb (g/dl)	Ferritin (µg/l)	Hb (g/dl)	Ferritin (µg/l)	Hb (g/dl)	Ferritin (µg/l)
1. Trimenon	>11	< 30	> 11,0	<15	< 11,0	< 15
2. Trimenon	> 10,5	< 30	> 10,5	<15	< 10,5	< 15
3. Trimenon	> 11,0	< 30	> 11,0	<15	< 11,0	< 15
Wochenbett	> 10,0	< 15	> 10,0	<15	< 10,0	< 15

Tabelle 7 - Definition von Eisenmangel in der vorliegenden Studie nach Bergmann et al. ⁷¹

In prämenopausalen Frauen zeigte sich für einen Ferritinwert <15 µg/l eine Spezifität von 98% und eine Sensitivität von 75% für einen Eisenmangel, welcher von Hallberg et al. definiert wird als kein nachweisbares Eisen im Knochenmark⁹⁰. Van den Broek et al zeigen, dass eine Ferritinwert <30 µg/L mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 85% entleerte Eisenspeicher nachweisen⁹¹. Zudem sind in den letzten 10 Jahren die spezifischen Tests zur Bestimmung eines Eisenmangels deutlich vereinfacht und kostengünstiger geworden. Desweiteren stehen in Deutschland flächendeckend finanzielle und technische Mittel zur Verfügung um eine adäquate Diagnostik mittels

spezifischer Tests zu ermöglichen. Aus diesem Grund ist die Definition eines Eisenmangels über den Hämoglobinwert in Deutschland überholt. Bereits 1986 konnte eine hohe Prävalenz an Eisenmangel in einer deutschen Studie festgestellt werden. Es kam jedoch zu keiner wesentlichen Veränderung der offiziellen Empfehlungen⁹².

5.1.6 Zusammenfassung

In den Tabellen 7 und 8 findet sich eine Übersicht der Prävalenzen und Definitionen von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in der industrialisierten Welt.

In der hier untersuchten Studie zeigte sich bei der Messung der Serumferritinwerte, dass aus dem Kollektiv der 134 gesunden, jungen Frauen 112 einen Ferritinwert von $<30 \mu\text{g/dl}$ haben. Somit ergab sich eine Prävalenz von einem latenten Eisenmangel von 82% des Gesamtkollektivs. Bei 70 Frauen aus dem Gesamtkollektiv fanden sich Ferritinwerte von $<15 \mu\text{g/dl}$. Somit litten rund 51,85% der Frauen an einem manifesten Eisenmangel. Es konnte jedoch nur bei 24 von 70 Frauen ein Hämoglobinwert unter 11 g/dl festgestellt werden. Der durchschnittliche Hämoglobinwert lag bei $11,7 \text{ g/dl}$. Im Vergleich mit den Daten anderen europäischen Ländern sowie auch mit den USA stimmen unsere Daten weitgehend mit der Literatur überein. In einigen Fällen scheint es auf den ersten Blick Abweichungen zu geben, diese lassen sich aber wie schon oben beschrieben (4.1.1.1- 4.1.1.5) auf uneinheitliche Definitionen zurückführen. Nach Anpassung der Referenzwerte, stimmen auch diese Daten überein.

Länder	Autoren	Kollektiv	Latenter Eisenmangel (%)*	Eisenmangel (%) *	Eisenmangelanämie (%)*
USA	WHO ²⁰		Keine Daten	Keine Daten	22,7
	CDC ²¹		Keine Daten	Keine Daten	37
UK	Pavord et al. ⁸⁸	576	Keine Daten	25	6
Frankreich	Hercberg et al. ⁹³	332 359	Keine Daten	67 77	9 10
Dänemark	Milman et al. ^{86 85}	107 7241	92	56 19	18 12
Schweiz	Breyman et al. ^{80,81}	300 470	Keine Daten	50 31,8	18 6,2
Deutschland	Eigene Studie	134	82	52	17,9
	Bergmann et al. ⁸⁹	378	Keine Daten	40,7	13,6

Tabelle 8 - Prävalenz von latentem und manifestem Eisenmangel, sowie der Eisenmangelanämie in der Literatur

*In allen Studien wurden unterschiedliche Definitionen für latenten, manifesten Eisenmangel und Eisenmangelanämie verwendet. Hierfür siehe Tabelle 9. Aus diesem Grund ist ein direkter Vergleich nur gering aussagekräftig.

Autoren	Latenter Eisenmangel	Absoluter Eisenmangel	Eisenmangelanämie
WHO ²⁰	Keine Angaben	Keine Angaben	Hb: <11 g/dl
CDC ²¹	Keine Angaben	Keine Angaben	1.Trimester: Hb: <11g/dl 2.Trimester: Hb:<10,5 g/dl 3.Trimester: Hb: <11g/dl
Parvord et al. ⁸⁸	Ferritin: <30 µg/l	Ferritin: <15 µg/l	1. Trimester: Hb:<11g/dl 2. Trimester: Hb:<10,5 g/dl 3. Trimester: Hb:<10,5g/dl
Hercberg et al. ⁹³	Keine Angaben	Ferritin: <30 µg/l	Hb: < 11g/dl
Milman et al. ^{85,86}	1. Ferritin: < 20 µg/l 2. Ferritin: <30 µg/l	1. Ferritin: < 20 µg/l plus TS: < 15% 2. Ferritin: <15 µg/l	1. Hb: < 11 g/dl plus Ferritin: < 20 µg/l 2. Ferritin: <12 µg/l
Breymann et al. ^{22,81}	1. Ferritin: < 20 µg/l 2. Keine Angaben	1. Ferritin: <15 µg/l 2. Ferritin: < 30 µg/l	1. Ferritin: <15 µg/l Plus Hb:<11 g/dl 2. Ferritin: < 15µg/l
Bergmann et al. ⁸⁹	Keine Angaben	Ferritin: <12 µg/l oder sTfR: >3,3 mg/dl	sTfR: > 3,3 mg/l Hb: <11g/dl
Eigene Studie	Ferritin: < 30 µg/l	Ferritin: < 15 µg/l	Ferritin: < 15 µg/l Hb: < 11 g/dl

Tabelle 9- Definitionen von Eisenmangel und Eisenmangelanämie im Vergleich mit der Literatur

5.2 Diagnostik von Eisenmangel und Eisenmangelanämie

In den letzten zwei Jahrzehnten gab es viele Studien zur Validität verschiedener Eisenparameter und obwohl dieses Forschungsgebiet eingehend untersucht worden ist, scheinen die Ergebnisse in der Praxis nur unzureichend umgesetzt zu werden. In vielen Fällen wird ausschließlich der Hämoglobinwert zur Diagnose eines Eisenmangels bestimmt.

5.2.1 Diagnostische Parameter in der Eisenmangeldiagnostik

5.2.1.1 Hämoglobinwert als Marker zur Eisenmangeldiagnostik

Nach wie vor wird in der Praxis häufig der Hämoglobinwert als einziges Diagnostikum des Eisenmangels bestimmt, obwohl seine Validität fraglich ist. In der vorliegenden Studie wurde untersucht ob ein Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert und dem Ferritinwert festzustellen ist. Hierzu wurden die Probandinnen in drei Gruppen

eingeteilt. In der Gruppe a. befanden sich alle Probandinnen mit Ferritinwerte unter 15 µg/l, in der Gruppe b. mit Ferritinwerten zwischen 15 und 30 µg/l und in Gruppe c. die Probandinnen mit Ferritinwerten über 30 µg/l. Zudem erfolgten drei Messungen zu den Zeitpunkten vor-, während und nach der Geburt.

Während der ersten Messung ließen sich zwischen zwei Gruppen signifikante Unterschiede feststellen, welche jedoch aufgrund einer geringen Gruppengröße in der Gruppe c (n=9) nur bedingt aussagekräftig sind. Bei den übrigen Messungen zeigt sich kein signifikantes Ergebnis. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass es keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwerte und dem Ferritinwert gibt. Von den Probandinnen mit einem manifesten Eisenmangel, bestimmt durch einen erniedrigten Ferritinwert (Ferritin <15 µg/l also Gruppe a.) weisen nur 24 von 70 Probandinnen einen Hämoglobinwert unter 11 g/dl auf.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bestimmung des Hämoglobinwerts allein nicht für eine Eisenmangeldiagnostik ausreicht. Denn ein Abfall des Hämoglobinwertes tritt erst ein, wenn die Erythropoese bereits beeinträchtigt ist und eine Eisenmangelanämie vorliegt⁹¹. Aufgrund der mangelnden Sensitivität und Spezifität des Hämoglobinwertes in Bezug auf einen Eisenmangel, sollte der Hämoglobinwert daher nicht zur Diagnostik eines Eisenmangels herangezogen werden⁹⁴. Infolge der physiologischen Veränderungen des Plasmavolumens und der Erythrozytenmasse während der Schwangerschaft ist die Aussagekraft der Hämoglobinkonzentration unzuverlässig⁹¹.

5.2.1.2 Ferritin

In der Literatur wird die Ferritinkonzentration ebenfalls als Indikator für einen Eisenmangel herangezogen. Die Bestimmung eines Eisenmangels durch die Ferritinkonzentration weist für einen Ferritinwert < 30 µg/l eine Spezifität von 85% und eine Sensitivität von 90% auf⁹¹. Damit gilt die Bestimmung der Ferritinkonzentration als Goldstandard in der Eisenmangeldiagnostik⁹¹. Durch die Bestimmung des Serumferritins kann das Speicherprotein für Eisen, das Gewebeferritin gemessen werden. Die Menge des im Blut zirkulierenden Serumferritins ist proportional zu der Menge an im Gewebe gespeichertem Eisen. 1 µg/l Serumferritin entspricht ungefähr 8 mg Eisen⁹⁵.

In der vorliegenden Studie wurde, nach der Konsensus-Definition, der Ferritinwert als diagnostischer Parameter eines Eisenmangels herangezogen. Es erfolgte die Bestimmung des Ferritinwerts zu den Zeitpunkten vor-, während- und nach der Geburt. Hierüber wurde, wie bereits in 4.1. beschrieben, die Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in der untersuchten Kohorte ermittelt. Zu den ersten zwei Zeitpunkten vor- und während der Geburt zeigten sich die Ferritinwerte stabil. Nach der

Geburt zum dritten Meßzeitpunkt, kam es jedoch zu einem rapiden Anstieg der Ferritinwerte. Es erfolgte die zusätzliche Bestimmung des C-reaktiven Proteins, eines Akut-Phase-Proteins, um die Validität des Ferritinwertes während der Geburt zu prüfen. Der Anstieg des Ferritinwerts korreliert signifikant mit dem Anstieg des C-reaktiven-Protein (CRP) nach der Geburt. Dies lässt sich damit erklären, dass Apoferritin, ebenfalls ein Akut-Phase-Protein, bei Entzündungsprozessen und Infektionen unabhängig vom Eisenstatus ansteigt und starken Schwankungen unterliegt, welche durch jegliche Art von Gewebstrauma ausgelöst werden können. Aus diesem Grund kann die Ferritinkonzentration falsch normale Werte oder falsch hohe Werte anzeigen, obwohl ein Eisenmangel vorliegt. Es sollte daher immer ein infektiöses oder entzündliches Geschehen ausgeschlossen werden, indem zusätzlich die CRP-Konzentration bestimmt wird. Nach der Geburt kommt es auf Grund des Gewebetraumas durch den Geburtsvorgang zu einem Ferritinanstieg, somit ist Ferritin kein geeigneter Parameter um den postpartalen Eisenstatus zu beurteilen¹. Hingegen gibt es keine bekannte Situation in der Ferritinwerte falsch niedrig sind^{1,91,96}

5.2.1.3 Löslicher Transferrinrezeptor

Der lösliche Transferrinrezeptor ist ein früher und sensitiver Marker um einen Eisenmangel zu bestimmen. Der lösliche Transferrinrezeptor reflektiert die Anzahl der zellulären membrangebundenen Transferrinrezeptoren und somit den Eisenbedarf im Gewebe. Der lösliche Transferrinrezeptor ist kein Akut-Phase-Protein somit kommt es im Gegensatz zum Ferritin im Rahmen eines entzündlichen Prozesses zu keinem Anstieg des löslichen Transferrinrezeptors. Auf Grund dessen eignet sich der lösliche Transferrinrezeptor zur Bestimmung eines Eisenmangels im Wochenbett oder auch zur Differenzierung zwischen einer Eisenmangelanämie und einer Anämie durch eine chronische Erkrankung^{97,98}.

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei der Auswertung der Daten, dass beim Transport der Blutproben im Rahmen der vorangegangenen Gerinnungsstudie ein Fehler aufgetreten ist, sodass die Daten zum löslichen Transferrinrezeptor nicht ausgewertet werden konnten.

5.2.2 Eisenmangel Diagnostik im internationalen Vergleich

Wie bereits oben beschrieben gelten im internationalen Vergleich unterschiedliche Referenzwerte zur Definition eines Eisenmangels und einer Eisenmangelanämie. Auch die Leitlinien und Empfehlungen zur Prävention und Diagnostik von Eisenmangel und

Eisenmangelanämie variieren im internationalen Vergleich. Im Folgenden werden verschiedene Modelle dargestellt.

5.2.2.1 Großbritannien

Das *British Committee for Standards in Haematology* hat 2011 Leitlinien zum Vorgehen bei Eisenmangel in der Schwangerschaft veröffentlicht. Die Leitlinien empfehlen:

- eine routinemäßige Blutbilduntersuchung zu Beginn der Schwangerschaft sowie in der 28. Schwangerschaftswoche (Hb, MCV, MCH, MCHC).
- keine routinemäßige Gabe von Eisenpräparaten
- keine routinemäßige Messung von Serumferritin, sondern nur bei Frauen mit einem erhöhten Risikoprofil.

Das *National Collaborating Centre for Women's and Children's* hat 2008 Leitlinien veröffentlicht, welche besagen, dass den Frauen ein Screening auf Eisenmangel angeboten werden soll. Dieses Screening soll zu Beginn der Schwangerschaft sowie in der 28. Schwangerschaftswoche erfolgen. Zur Diagnostik wird hier ebenfalls nur die Bestimmung des Hämoglobinwertes empfohlen.

5.2.2.2 Canada

In Canada wurden 2010 von den *BC Guidelines* Leitlinien zur Erkennung und dem Management von Eisenmangel veröffentlicht. Diese Leitlinien empfehlen die Messung von Serumferritin zur Diagnostik eines Eisenmangels. Zusätzlich empfehlen sie die Gabe von 15- 30mg Eisen pro Tag, als Nahrungsergänzungsmittel bei nicht anämischen, schwangeren Frauen.

5.2.2.3 USA

Das *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* empfiehlt in Ihren Leitlinien zum Eisenmangel 2001 die Messung von Hämoglobin und Hämatokrit als Diagnostikum. Zusätzlich wird die Gabe von Eisenpräparaten bei allen schwangeren Frauen empfohlen.

5.2.2.4 Deutschland

In Deutschland gibt es bisher noch kein einheitliches Vorgehen bei Eisenmangel in der Schwangerschaft. Es liegt jedoch ein Stufenplan zur Abstimmung bei der

Deutschengesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vor⁹⁹. Dieser Stufenplan besteht im Grunde aus einer

1. generelle Ausschlussdiagnostik der Anämie und des Eisenmangels durch Hämoglobin- und Ferritin- Konzentrationsbestimmungen im Blut bzw. im Serum im ersten, zweiten und dritten Trimenon.
2. Als erniedrigt gelten Hämoglobinwerte im ersten und dritten Trimenon <11 g/l und im zweiten Trimenon $<10,5$ g/l sowie ein Serumferritinwert <30 µg/l.
3. Serumferritin-Konzentrationen <30 µg/l zeigen insuffiziente und <12 µg/l entleerte Eisenspeicher an.
4. Eine Eisenmangelprophylaxe bei allen Schwangeren ab der 10. Schwangerschaftswoche mit 30–40 mg pro Tag als Einzeldosis eines gut verträglichen und bioverfügbaren oralen Eisenpräparates. Ausnahme: bei Ferritinwerten >70 µg/l Behandlung der Anämie in der Schwangerschaft (Hb <11 bzw. $<10,5$ g/l) nach dem o.g. Stufenplan⁹⁹

5.2.2.5 Zusammenfassung

Zusammenfassend sieht man, dass in Großbritannien und in den USA weiterhin ausschließlich der Hämoglobinwert als Diagnostikum eines Eisenmangels in der Schwangerschaft eingesetzt wird. Erfreulicherweise wurde der Serumferritinwert als diagnostischer Parameter des Eisenmangels in der Schwangerschaft jedoch bereits in Kanada in die offiziellen Leitlinien aufgenommen und ist auch in dem Stufenplan der Deutschengesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe vorgesehen. Auch im internationalen Vergleich wird erneut deutlich wie uneinheitlich die offiziellen Vorgaben sind.

In der vorliegenden Studie wurde ein latenter Eisenmangel bei Serumferritinwerten <30 µg/l definiert, ein manifester Eisenmangel bei einem Serumferritinwert von <15 µg/l sowie eine Eisenmangelanämie bei einem Serumferritinwert von <15 µg/l in Kombination mit einem Hämoglobinwert von <11 g/dl. Mit dem Cut-Off-Wert von Ferritin <15 µg/dl haben wir uns an den Daten von Breymann et al.^{22,81} und Pavord et al.⁸⁸ orientiert.

5.3 Klinische Bedeutung eines Eisenmangels

Die hohe Prävalenz von Eisenmangel sowie die teilweise schwerwiegenden Auswirkungen auf die Betroffenen machen den Eisenmangel zu einem wichtigen Thema der Klinik. In den letzten dreißig Jahren wurde viel Forschung auf diesem Gebiet

betrieben. Inzwischen stehen adäquate Marker zur Diagnostik zur Verfügung und eine geeignete Therapie ist erhältlich.

Trotz adäquater Marker und einer adäquaten Therapie leiden zu viele Frauen an einem Eisenmangel. Aus diesem Grund brauchen wir Leitlinien zur Routine-Diagnostik von Eisenmangel insbesondere in der Schwangerschaft. Ein Eisenmangel in der Schwangerschaft kann zu vielen Komplikationen führen. In der vorliegenden Studie wurden insbesondere die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Folgen für das Neugeborene untersucht.

5.3.1 Eisenmangel und dessen Auswirkungen auf die Lebensqualität

In der vorliegenden Studie wurde zur Beurteilung der Auswirkungen von Eisenmangel auf die Lebensqualität der sogenannte SF 12 Fragebogen verwendet. Der Fragebogen enthielt 12 Fragen zu dem physischen und psychischen Befinden von Patienten. Er besteht aus einer körperlichen und einer psychischen Summenskala. Es ermöglicht die Erhebung und Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Handbuch SF-36). Die Probandinnen der Studie füllten den Fragenbogen postpartal im Wochenbett aus. Die Fragebögen wurden ausgewertet und mit dem Hämoglobinwert der Probandinnen in Beziehung gesetzt. Bei dem Vergleich der psychischen und der körperlichen Summenskala mit dem Hämoglobinwert der Probandinnen konnten wir jedoch keine Einschränkung der psychischen und physischen Lebensqualität aufzeigen. Es wurde in der vorliegenden Studie als methodisches Mittel der SF-12 Fragebogen eingesetzt. Hamoen et al. empfiehlt den SF-12 Fragebogen zur Untersuchung von allen Bevölkerungsgruppen. Der SF-12 Fragebogen erhielt positive Bewertungen für Validität, Reproduzierbarkeit und Interpretierbarkeit¹⁰⁰. Es gibt bereits mehrere Studien die den Zusammenhang zwischen mütterlicher Anämie und Postpartaler Depression (PPD) beschreiben¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Als eine der ersten zeigte Corwin et al. vor zehn Jahren, dass eine negative Korrelation zwischen der Hämoglobinkonzentration und einer PPD besteht¹⁰⁵. Die PPD wurde anhand der *Center for Epidemiological Studies Depressive Symptomatology Scale* (CES-D) diagnostiziert¹⁰⁵. Beard et al. zeigte, dass eine Nahrungsergänzung mit Eisenpräparaten bei 25% der Mütter mit PPD und einem vorbestehenden Eisenmangel zu einer Besserung der Symptome führte¹⁰². Auch aktuelle Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Anämie und PPD nachweisen. Goshtasebi et al. zeigte im vergangenen Jahr, dass eine Anämie (Hb <11 g/dl) während der Schwangerschaft das Risiko eine Postpartale Depression zu entwickeln deutlich steigert. Hierfür nutzte Goshtasebi et al. die iranische Version der Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)¹⁰³. Albacar et al. konnte in einer

Kohorte von 729 Frauen eine deutliche Assoziation zwischen niedrigen Ferritinwerten und PPDs nachweisen.¹⁰⁴ In dieser Studie zeigte, dass der Ferritinwert eine hohe Spezifität und eine niedrige Sensitivität in Bezug auf die Vorhersagen einer PPD. Zur Diagnose einer PPD wurde eine diagnostische Anamnese erhoben¹⁰⁴.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie stimmen nicht mit den Daten der aktuellen Literatur überein. Bei der Auswertung der Fragebögen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Eisenmangel und einer eingeschränkten Lebensqualität hergestellt werden. Es ist zu beachten, dass ausschließlich ein Vergleich mit dem Hämoglobinwert erfolgte, sodass Probandinnen welche an einem Eisenmangel leiden, der noch nicht hämodynamisch wirksam ist ($Hb > 11 \text{ g/dl}$), nicht erfasst wurden. Jedoch wurde auch bei Corwin et. al und Goshtasebi et al ausschließlich der Hämoglobinwert verwendet^{103,105}. Albacar et al konnte hingegen eine deutliche Assoziation zwischen erniedrigten Ferritinwerten und Postpartalen Depressionen nachweisen¹⁰⁴. Aufgrund des bereits mehrfach nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen Postpartalen Depressionen und einem Eisenmangel führen wir das Ergebnis der vorliegenden Studie auf die methodischen Limitationen zurück.

5.3.2 Auswirkung eines Eisenmangels in der Schwangerschaft auf den kindlichen Eisenstatus

Die Referenzwerte eines fetalen Hämoglobinwertes liegen im Normalfall in der 20. Schwangerschaftswoche bei durchschnittlich $11,5 \text{ g/dl}$. Gegen Ende der Schwangerschaft steigt der kindliche Hämoglobinwert im Durchschnitt auf bis zu $16,8 \text{ g/dl}$ ($14\text{--}20 \text{ g/dl}^{95}$) an^{106,107}. Dieser hohe Hämoglobinwert bei Geburt stellt ein Eisenreservoir für die ersten sechs Lebensmonaten dar. In dieser Zeit ist der Bedarf auf Grund von schnellem Wachstum und der Plasmavolumenzunahme deutlich erhöht⁹⁵. Der durchschnittliche Serumferritinwert liegt bei 134 µg/L , im Bereich von 40 µg/L (5. Perzentile) bis 310 µg/L (95. Perzentile).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Hämoglobinwerte der Neugeborenen mit den Hämoglobin- und Ferritinwerten der Mütter vor-, während- und nach der Geburt verglichen. Zwischen dem mütterlichen Hämoglobinwert zum Zeitpunkt nach der Geburt und kindlichem Hämoglobinwert konnte ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Dieser ist zwar signifikant, aber trotzdem nicht sehr hoch (der Korrelationskoeffizient beträgt 0.1022688). Zwischen den mütterlichen Hämoglobinwerten vor- und während der Geburt und dem kindlichen Hämoglobinwert ließ sich kein Zusammenhang feststellen. Auf Grund der retrospektiven Datenerhebung bei unvollständigen Datensätzen blieben von den 134 Probandinnen nur 60 Frauen mit einem kompletten Datensatz von mütterlichem und kindlichem Hämoglobinwert sowie

dem mütterlichen Ferritinwert vor-, während- und nach der Geburt übrig. Von den 60 Probandinnen mit vollständigem Datensatz fanden sich bei 8 Patientinnen ein latenter Eisenmangel (Ferritin $<30\mu\text{g/L}$). vor der Geburt, bei 43 ein manifester Eisenmangel (Ferritin $<15\mu\text{g/L}$) und bei sechs Frauen eine Eisenmangelanämie (Ferritin $<15\mu\text{g/L}$ und Hämoglobin $<11\text{ g/dl}$). Von den 60 kompletten Datensätzen fanden sich nur bei zwölf Neugeborenen ein Hämoglobinwert von $<14\text{ g/dl}$. Obwohl deren Mütter allesamt normwertige Hämoglobinwerte aufwiesen, zeigten sich bei acht der zwölf Mütter ein manifester Eisenmangel vor- und während der Geburt (Ferritin $<15\mu\text{g/L}$) und bei den übrigen vier Müttern ein latenter Eisenmangel (Ferritin $<30\mu\text{g/L}$). Zudem unterstützt diese Beobachtung unsere Annahme, dass der Hämoglobinwert kein geeigneter Marker zur Diagnostik eines Eisenmangels ist, da der Hämoglobinwert wie oben beschrieben im Normbereich liegt, die Eisenspeicher jedoch entleert sind.

Aufgrund des zu erwartenden Anstiegs des Ferritins nach der Geburt im Rahmen eines Anstiegs der Akut-Phase-Proteine bei Gewebstraumata ist bei dieser Fragestellung die postpartale Auswertung nicht aussagekräftig, auch wenn hier eine schwache Korrelation vorzuliegen scheint. Hier ist es zudem wichtig ein Entzündungsgeschehen auszuschließen, da es im Rahmen der Geburt durch Gewebstraumata zu einem Anstieg der Akut-Phase-Proteine kommen kann und somit auch zu falsch hohen Ferritinwerten, obwohl die Eisenspeicher entleert sind. Bei den oben beschrieben acht Müttern zeigte sich der Ferritinwert Blutabnahmezeitpunkt während der Geburt jedoch noch normwertig.

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss des mütterlichen Eisenstatus auf den Ferritingehalt im Nabelschnurblut untersucht. Hatten die Mütter gefüllte Eisenspeicher, konnte nur schwer ein Zusammenhang zwischen mütterlichen – und kindlichem Eisenstatus hergestellt werden¹⁰⁸⁻¹¹¹. Zeigte sich bei der Mutter während der Schwangerschaft ein Eisenmangel, oder eine Eisenmangelanämie, konnte bei den Kindern nach der Geburt ein erniedrigter Serumferritinwert im Nabelschnurblut nachgewiesen werden¹¹²⁻¹¹⁵.

Eine Studie von Rios et al. konnte bei der Untersuchung der Serumferritinwerte von 25 Müttern und ihrer Neugeborenen wiederum kein Einfluss des mütterlichen Eisenstatus auf den kindlichen Eisenstatus nachgewiesen werden¹⁰⁸.

Eine groß angelegte Studie aus China mit 3702 Probanden zeigte eine geringe Korrelation zwischen dem mütterlichen und dem kindlichen Eisenstatus. Laut den Autoren dieser Studien kommt erst bei sehr niedrigen Eisenwerten der Mutter zu einem Eisenmangel im Fetus¹¹⁶.

Zusammenfassend gibt es in der Literatur keine eindeutige Aussage ab wann und in wie weit sich der mütterliche Eisenmangel auf den Eisenstatus des Neugeborenen

auswirkt. Bei den verschiedenen Studien wurden verschiedenen Biomarker zur Erhebung des Eisenstatus eingesetzt. In unserer Studie wurde der Hämoglobinwert verglichen. In der Mehrheit der Studien wurde der Serrumferritinwert¹¹⁷ herangezogen, es gibt aber auch Studien in denen mit dem löslichen Transferrinrezeptor¹¹⁸ oder dem Transferrin-Ferritin-Index¹¹⁹ gearbeitet wurde. Bisher gibt es noch keine Empfehlungen zur Diagnostik des Eisenstatus von Neugeborenen¹¹⁷. Die Daten der vorliegenden Studie unterstützen die in 4.2 beschriebene Hypothese, dass der Hämoglobinwert kein geeigneter Marker zur Diagnostik eines Eisenmangels ist.

In der Frauenklinik Maistrasse München der Ludwig-Maximilians-Universität wird standardmäßig der Hämoglobinwert der Neugeborenen im Nabelschnurblut gemessen. Aus diesem Grund war nur eine retrospektive Erhebung des kindlichen Hämoglobinwertes für diese Studie möglich.

Siddappa et al. haben anhand von 35 Papern eine Standardkurve für Ferritinkonzentrationen bei Neugeborenen entwickelt. Diese Kurve kann dazu genutzt werden Neugeborene mit einem erhöhten Risiko für eine Eisenmangelanämie zu identifizieren und somit gegebenenfalls früher zu supplementieren¹¹⁷.

Serumferritinkonzentration g/L im Nabelschnurblut					
Perzentile	5.	25.	50.	75.	95.
Neugeborenes (>37. Woche)	40	84	134	200	309
Frühgeborenes (<37. Woche)	35	80	115	170	267

Tabelle 10 - Serumferritinkonzentration im Nabelschnurblut von Neugeborenen und Frühgeborenen¹¹⁷

Gesamtes Körpereisen von Neugeborenen					
Serumferritinkonzentration		Hämoglobinkonzentration (g/dl)			
g/dl	Perzentile	75	100	120	140

35	5.	65	79	90	101
80	25.	81	94	105	116
115	50.	88	101	112	123
170	75.	95	109	130	131
267	95.	104	117	128	139

Tabelle 11 - Gesamtes Körpereisen von Neugeborenen¹¹⁷

Der kindliche Eisenstatus bei Geburt kann durch viele Faktoren beeinflusst werden. Dazu gehört die Dauer der Schwangerschaft, intrauterine Wachstumsstörungen, mütterlicher Diabetes mellitus sowie das Rauchen während der Schwangerschaft⁹⁵.

5.3.3 Klinische Bedeutung des Eisenmangels in der Schwangerschaft.

Die klinische Bedeutung eines Eisenmangels in der Schwangerschaft wird in der Praxis häufig unterschätzt. Eisenmangel kann während und nach der Schwangerschaft die Ursache vieler Komplikationen sein. Diese können sowohl die Mutter als auch das Neugeborene betreffen. Bei einem maternalen Eisenmangel besteht für den Fetus ein erhöhtes Risiko von Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Wachstumsretardierung^{22,35,72}. Auch ein erhöhtes Risiko für spontan Aborte, ein geringes Geburtsgewicht und sogar Todeburten können durch einen Eisenmangel der Mutter verursacht werden^{73,74}. Eine mütterliche Hämoglobinkonzentration von unter 6 g/L wird mit wenig Fruchtwasser, fetalo-zerebraler Vasodilatation und einem ungleichmäßigen Herzrhythmus assoziiert⁷⁵. Ein Großteil der Studien über die Auswirkungen von Eisenmangel auf den Feten konzentrieren sich besonders auf Myelinisierungsgeschehen und die Produktion von Neurotransmittern während der kindliche Entwicklung, da man davon ausgegangen ist, dass sich die Eisenkonzentration im Gehirn nach der Schließung der Bluthirnschranke nicht mehr ändert²⁹.

Eisenmangel hat jedoch nicht nur Einfluss auf den Feten, sondern kann auch negative Auswirkung auf das Gehirn eines Erwachsenen haben²⁸. Anders als in der vorliegenden Studie beschrieben, zeigen neueste Studien eine Assoziation zwischen Eisenmangel und neuropsychologischen Auswirkungen bei Frauen im gebärfähigen Alter. Eisenmangel kann sich auf die Emotionen, Lebensqualität und Kognition sowie auf das Lernen und das Gedächtnis auswirken²⁹. Außerdem hat man bei jungen Frauen, welche an einem moderaten Eisenmangel litten, eine deutliche Besserung der Müdigkeit, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Muskelfunktion feststellen können, nachdem

ihnen Eisensubstitute verabreicht wurden³⁰⁻³². Des Weiteren kann es zu kardiovaskulärem Stress, verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel sowie kognitiven Beeinträchtigungen bis zu Depressionen kommen^{1,68,65,76}. Postpartal kann es zu Laktationsbeschwerden, entleerten Eisenspeichern im Wochenbett und verlängerten Krankenhausaufenthalten kommen²².

Das Thema Eisenmangel ist nach wie vor sehr wichtig, da viele Frauen (bis zu 40% weltweit) in der Schwangerschaft davon betroffen sind. Eisenmangel kann die Ursache vieler Komplikationen während und nach der Schwangerschaft sein. Trotz wiederholter Studien zu dem Thema hat sich in Deutschland kein einheitliches Standardprozedere zur Eisenmangeldiagnostik in der Schwangerenvorsorge durchgesetzt. Obwohl diese Fakten seit Jahrzehnten bekannt sind, ist Eisenmangel ein vernachlässigtes Thema in der Geburtshilfe.

Als Zukunftsperspektive sollten standardisierte und lückenlose Screening eingeführt werden. Adäquate, diagnostische Parameter stehen zur Verfügung um einen Eisenmangel frühzeitig zu bestimmen, sodass eine Substitution von Eisen Zeitnah eingeleitet werden kann.

5.4 Limitationen der vorliegenden Studie

Bei der vorliegenden Studie erfolgte eine retrospektive Datenerhebung. Somit liegen alle bekannten Limitationen einer retrospektiven Studie vor. Eine retrospektive Studie kann eine Hypothese aufstellen, bzw. bereits vorhandene Hypothesen unterstützen, diese jedoch nicht beweisen. Zudem sind retrospektive erhobene Daten häufig fehlerhaft, da die Fragestellung der Studie zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht bekannt war und somit möglicherweise wichtige Informationen bzw. Daten nicht erhoben wurden.

Die Daten zur Eisenmangeldiagnostik wurden im Rahmen einer Gerinnungsstudie erhoben und zwei Jahre später im Rahmen der vorliegenden Studie analysiert. Leider war der Datensatz zum Zeitpunkt der Analyse nicht ganz vollständig. Die Vergleichsgruppen waren daher unterschiedlich groß – dies kann zu einer Verminderung der Aussagekraft der Ergebnisse führen. Trotz des lückenhaften Datensatz, widerspricht das Ergebnis zur Prävalenz und zur Diagnostik eines Eisenmangels nicht der aktuellen Literatur, sondern unterstützt deren Aussagen.

Allein die Auswertung des löslichen Transferrinrezeptors zeigte sich fehlerhaft. Im Rahmen der Datenerhebung für die oben genannte Gerinnungsstudie ist es zu einem Transportfehler gekommen, sodass die Daten zum löslichen Transferrinrezeptor nicht ausgewertet werden konnten.

Unsere Ergebnisse zum Einfluss eines Eisenmangels auf die Lebensqualität widersprechen der aktuellen Literatur, obwohl als methodisches Mittel der SF-12 Fragebogen eingesetzt wurde. Hamoen et al. empfiehlt den SF-12 Fragebogen zur Untersuchung von allen Bevölkerungsgruppen. Der SF-12 Fragebogen erhielt positive Bewertungen für Validität, Reproduzierbarkeit und Interpretierbarkeit. Gerade bei dieser Fragestellung beeinflusste die retrospektive Datenerhebung die Ergebnisse. Die Probandinnen füllten bei der Erhebung der Daten den Fragebogen nur teilweise vollständig aus. Die entstandenen Lücken erschwerten daher die Auswertung. Der Fragebogen wurde zwei Jahre vor der Auswertung dieser Dissertation ausgeteilt, daher war es nicht möglich die lückenhaften Datensätze retrospektiv zu vervollständigen. Zudem wurden nicht alle Fragebögen abgegeben, wodurch die Gruppen kleiner als geplant waren.

Auch die Ergebnisse zu den Auswirkungen des maternalen Eisenmangels auf den Eisenstatus des Neugeborenen spiegeln nicht die überwiegenden Aussagen der aktuellen Literatur wieder. Auch hier hat die retrospektive Datensatzerhebung zu teilweise lückenhaften Datensätzen geführt.

Zusammenfassend sollten hier noch weitere kontrolliert, randomisierte Studien folgen.

6. Zusammenfassung

Nach wie vor ist die Prävalenz von Eisenmangel in der Schwangerschaft wesentlich höher, als allgemein angenommen. Bei vielen Frauen wird ein Eisenmangel nicht diagnostiziert und kann somit auch nicht behandelt werden. Eisenmangel führt zu Müdigkeit, Milchproduktionsstörungen, kognitive Beeinträchtigungen, fetalen Entwicklungsstörungen und postpartale Depressionen. Diese Komplikationen können durch Substitution von Eisenpräparaten einfach behandelt werden, wenn man den Eisenmangel diagnostiziert hat.

Im Rahmen der Studie wurde bei 135 gesunden, schwangeren Frauen eine erweiterte Anämiediagnostik durchgeführt. Die Blutentnahmen fanden zu drei Zeitpunkten statt: Vor-, während- und nach der Geburt. Es wurden die Laborparameter Ferritin, Transferrin, Transferrinrezeptor, CRP und der Hämoglobinwert miteinander verglichen. Zur Beurteilung der klinischen Auswirkungen von Eisenmangel in der Schwangerschaft erfolgte eine Auswertung von Fragebögen zur postpartalen Lebensqualität und ein Vergleich der maternalen- und kindlichen Hämoglobinwerte.

Eingehend auf die erste Fragestellung zur Prävalenz von Eisenmangel fand sich in einem Kollektiv von 135 gesunden, schwangeren Frauen in einer deutschen Großstadt bei 112 Frauen ein Ferritinwert von $< 30 \mu\text{g/dl}$. Damit litten 82% der Frauen an einem latenten Eisenmangel. Von den 112 Frauen zeigten 70 Probandinnen einen Ferritinwert von $< 15 \mu\text{g/dl}$. Das bedeutet, dass 51,85% der Frauen an einem manifesten Eisenmangel litten. Diese hohe Prävalenz von latentem und manifestem Eisenmangel verdeutlicht wie wichtig eine gute Diagnostik ist. Die Beurteilung der diagnostischen Parameter eines Eisenmangels zeigte, dass der maternale Hämoglobinwert im Durchschnitt bei $11,7\text{g/dl}$ lag und somit nach Definition der WHO im Normbereich lag, obwohl ein Großteil der Probandinnen erwiesenermaßen an einem Eisenmangel litt. Daraus ergibt sich, dass der Hämoglobinwert kein geeigneter Parameter ist um einen Eisenmangel zu diagnostizieren. Desweiteren zeigte sich postpartal ein deutlicher Anstieg der maternalen Ferritinwerte sowie korrelierender Anstieg der CRP-Werte. Dieser Anstieg des Ferritinwertes lässt sich im Rahmen eines Anstiegs der Akut-Phase-Proteine bei vorliegendem Geburtstrauma werten. Der Ferritinwert ist somit im postpartalen Zeitraum und bei vorliegendem inflammatorischen Geschehens kein geeigneter Marker zur Diagnose eines Eisenmangels. Zur Beurteilung der klinischen Bedeutung eines maternalen Eisenmangels in der Schwangerschaft wurde die postpartale Lebensqualität mit Hilfe eines Fragebogens zum physikalischen und psychischen Gesundheitszustand bei den Probandinnen mit einem Eisenmangel

bewertet. Hier konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Desweiteren erfolgte der Vergleich der maternalen- mit den kindlichen Hämoglobinwerten zum Zeitpunkt der Geburt, hier ließ sich ein signifikanter Zusammenhang aufweisen, sodass man davon ausgehen kann, dass sich ein maternaler Eisenmangel auf den kindlichen Eisenstatus auswirkt. Diese Annahme verdeutlicht nochmals die klinische Relevanz eines mütterlichen Eisenmangels.

Eisenmangel in der Schwangerschaft ist ein wichtiges Thema und wird weitgehend unterschätzt. Um eine adäquate Diagnostik zu gewährleisten, sollte nach skandinavischem oder schweizer Beispiel eine bundesweite Empfehlung in die Leitlinien aufgenommen werden. Diese sollte die standardmäßige Untersuchung des Ferritinwerts zur Diagnostik eines Eisenmangels empfehlen. Allgemeinmaßnahmen, wie eine vermehrte Aufklärung der niedergelassenen Gynäkologen und der Bevölkerung wären eine weitere verbessernde Maßnahme.

Weiterführende Untersuchungen zu dem Zusammenhang zwischen mütterlichen und kindlichen Eisenstatus sollten durchgeführt werden, da der Pathomechanismus noch nicht hinreichend geklärt ist.

7. Literaturverzeichnis

1. Breymann C, Huch R. Anaemia in pregnancy and the puerperium; 2008.
2. Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:625-34.
3. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract* 2008;23:128-41.
4. Wang J, Pantopoulos K. Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J* 2011;434:365-81.
5. Alper BS, Kimber R, Reddy AK. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy. *The Journal of family practice* 2000;49:829-32.
6. Frazer DM, Vulpe CD, McKie AT, et al. Cloning and gastrointestinal expression of rat hephaestin: relationship to other iron transport proteins. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2001;281:G931-9.
7. Ozment CP, Turi JL. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochimica et biophysica acta* 2009;1790:694-701.
8. Aisen P. Transferrin receptor 1. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:2137-43.
9. Wick M. PW, Lehmann P. Klinik und Labor Eisenstoffwechsel und Anämien: Neue Konzepte bei Renalen- und Tumoranämien und Rheumatoider Arthritis: Springer Wien New York; 2002.
10. DRG Instruments GmbH G. User's Manual Hepcidin ELISA. In; 2009.
11. Mena NP, Esparza A, Tapia V, Valdes P, Nunez MT. Hepcidin inhibits apical iron uptake in intestinal cells. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2008;294:G192-8.
12. Viatte L, Vaulont S. Hepcidin, the iron watcher. *Biochimie* 2009;91:1223-8.
13. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Weiss G. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 2010;12:1691-702.
14. Darshan D, Anderson GJ. Interacting signals in the control of hepcidin expression. *Biometals* 2009;22:77-87.
15. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011;62:347-60.
16. Olsson KS, Norrby A. Comment to: Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93:90-7. *Haematologica* 2008;93:e51; discussion e2.
17. Kenneth A Bauer M. Hematologic changes in pregnancy. 2011.
18. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2002;13:1-29.
19. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993-2005. *Public health nutrition* 2009;12:444.
20. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-54.
21. Yip R, Parvanta I, Cogswell M, et al. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morbidity and mortality weekly report* 1998;47:1-36.
22. Breymann C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:577-80.

23. Herold G. Innere Medizin 2012: eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis: Selbstverl.; 2012.
24. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochimica et biophysica acta* 2009;1790:682-93.
25. Lynch SR. Why nutritional iron deficiency persists as a worldwide problem. *The Journal of nutrition* 2011;141:763S-8S.
26. Micronutrients IoMPo, Food IoM, Board N. DRI, Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: A Report of the Panel on Micronutrients...[et Al.], Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: National Academies Press; 2001.
27. Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, Jack RM, Labb RF. Zinc protoporphyrin/heme ratio for diagnosis of preanemic iron deficiency. *Pediatrics* 1999;104:e37.
28. Burhans MS, Dailey C, Beard Z, et al. Iron deficiency: differential effects on monoamine transporters. *Nutr Neurosci* 2005;8:31-8.
29. Murray-Kolb LE. Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed? *The Journal of nutrition* 2011;141:747S-55S.
30. Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:441-8.
31. Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2004;79:437-43.
32. Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:30-9.
33. Desforges JF, Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *New England Journal of Medicine* 1993;329:190-3.
34. Connor JR, Ponnuru P, Wang X-S, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134:959-68.
35. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011;90:1247-53.
36. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1241-6.
37. Wheeler S. Assessment and interpretation of micronutrient status during pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2008;67:437-50.
38. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Current opinion in gastroenterology* 2009;25:122-8.
39. [Diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in the pregnancy and postpartum]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2008;48:101-2.
40. (GPOH) GfPOuH. Eisenmangelanämie. AWMF online- Portal der wissenschaftlichen Medizin 2011.
41. Melamed N, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogev Y. Iron supplementation in pregnancy--does the preparation matter? *Arch Gynecol Obstet* 2007;276:601-4.
42. Pizarro F, Olivares M, Hertrampf E, et al. Iron bis-glycine chelate competes for the nonheme-iron absorption pathway. *Am J Clin Nutr* 2002;76:577-81.

43. Pitarresi G, Tripodo G, Cavallaro G, Palumbo FS, Giammona G. Inulin-iron complexes: a potential treatment of iron deficiency anaemia. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;68:267-76.
44. Schaefer L, Schaefer RM. A primer on iron therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;22:2429-31.
45. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:67-73.
46. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:267-78.
47. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001;97:669-72.
48. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:394-403.
49. Pritchard JA. Changes in the Blood Volume during Pregnancy and Delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393-9.
50. Harstad TW, Mason RA, Cox SM. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay. *Am J Perinatol* 1992;9:233-5.
51. Milman N, Graudal N, Nielsen OJ, Agger AO. Serum erythropoietin during normal pregnancy: relationship to hemoglobin and iron status markers and impact of iron supplementation in a longitudinal, placebo-controlled study on 118 women. *Int J Hematol* 1997;66:159-68.
52. Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1996;88:33-9.
53. Brawnwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's principles of internal medicine. McGraw Hillbook Company, Edition-11 th, Page 2001.
54. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008;140:21-6.
55. Hubel CA, Bodnar LM, Many A, Harger G, Ness RB, Roberts JM. Nonglycosylated ferritin predominates in the circulation of women with preeclampsia but not intrauterine growth restriction. *Clin Chem* 2004;50:948-51.
56. Saha P, Stott D, Atalla R. Haemostatic changes in the puerperium '6 weeks postpartum' (HIP Study) - implication for maternal thromboembolism. *BJOG* 2009;116:1602-12.
57. Gambling L, Lang C, McArdle HJ. Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1903S-7S.
58. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia: IISI Press Washington^ eDC DC; 1998.
59. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012;91:143-54.
60. Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ* 1994;309:79-82.
61. Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *The American journal of clinical nutrition* 2000;71:1285s-7s.
62. Status IoMSoN, Pregnancy WGd, Intake IoMSoD, Pregnancy NSd. Nutrition during pregnancy: part I, weight gain: part II, nutrient supplements: Natl Academy Pr; 1990.

63. Roberts CL, Ford JB, Thompson JF, Morris JM. Population rates of haemorrhage and transfusions among obstetric patients in NSW: a short communication. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;49:296-8.
64. Hofer S, Heindl B, Meister F, et al. Blutungen während Schwangerschaft und Geburt. *Der Gynäkologe* 2009;42:55-69.
65. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2010;150:126-31.
66. Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:36-44.
67. Somdatta P, Reddaiah VP, Singh B. Prevalence of anaemia in the postpartum period: a study of a North Indian village. *Trop Doct* 2009;39:211-5.
68. Protonotariou E, Chrelias C, Kassanos D, Kapsambeli H, Trakakis E, Sarandakou A. Immune response parameters during labor and early neonatal life. *In Vivo* 2010;24:117-23.
69. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-20.
70. Bodnar LM, Cogswell ME, Scanlon KS. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. *The Journal of nutrition* 2002;132:2298-302.
71. Bergmann R, Dudenhausen J, Ennen J, et al. Diagnostik und Behandlung der Anämie und des Eisenmangels in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2009;69:682-6.
72. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008;87:949-59.
73. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;900:125-36.
74. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health. *Am J Clin Nutr* 2009;89:946S-50S.
75. Carles G, Tobal N, Raynal P, et al. Doppler assessment of the fetal cerebral hemodynamic response to moderate or severe maternal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:794-9.
76. Bodnar LM, Siega-Riz AM, Miller WC, Cogswell ME, McDonald T. Who should be screened for postpartum anemia? An evaluation of current recommendations. *Am J Epidemiol* 2002;156:903-12.
77. Brabin BJ, Hakimi M, Pelletier D. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality. *The Journal of nutrition* 2001;131:604S-14S; discussion 14S-15S.
78. Perry GS, Yip R, Zyrkowski C. Nutritional risk factors among low-income pregnant US women: the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Pregnancy Nutrition Surveillance System, 1979 through 1993. In: *Seminars in Perinatology*; 1995: WB Saunders; 1995. p. 211-21.
79. Organization WH. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization 2001;132.
80. Breymann C. Assessment and differential diagnosis of iron-deficiency anaemia during Pregnancy. *Clinical Drug Investigation* 2000;19:21-7.
81. Bencaiova G, Burkhardt T, Breymann C. Anemia—prevalence and risk factors in pregnancy. *European journal of internal medicine* 2012;23:529-33.
82. Earl R, Woteki CE. Iron deficiency anemia: recommended guidelines for the prevention, detection, and management among US children and women of childbearing age: National Academies Press; 1994.

83. Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 2003;78:773-81.
84. Hess SY, Zimmermann MB, Brogli S, Hurrell RF. A national survey of iron and folate status in pregnant women in Switzerland. *International journal for vitamin and nutrition research* 2001;71:268-73.
85. Milman N, Agger A, Nielsen O. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. *Danish medical bulletin* 1991;38:471-6.
86. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *International journal of hematology* 1996;63:103-35.
87. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *European journal of haematology* 2007;79:39-46.
88. Pavord S, Myers, B., Robinson S., Allard, S., Strong, J., Oppenheimer, C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012.
89. Bergmann RL, Gravens-Müller L, Hertwig K, et al. Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;102:155-60.
90. Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hultén L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *British journal of haematology* 1993;85:787-98.
91. Den Broek V. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *British journal of haematology* 1998;103:817-24.
92. Wagner H, Ulbrich R, Seidel D. Früherkennung und Häufigkeit des Eisenmangels in der Schwangerschaft. *Z Geburtsh Perinat* 1986;190:162-7.
93. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public health nutrition* 2001;4:537-46.
94. Hallberg L. 3 Prevention of iron deficiency. *Baillière's clinical haematology* 1994;7:805-14.
95. Beard J, Shaw MD, Rao R, Georgieff M. Diagnosis of iron deficiency in infants. *Lab Medicine* 2007;38:103-8.
96. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New England Journal of Medicine* 1974;290:1213-6.
97. Alton I. Iron deficiency anemia. Guidelines for adolescent nutrition services Stang J, Story M, eds 2005:101-8.
98. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clinical Chemistry* 1998;44:45-51.
99. Kirschner W, Friese K, Dudenhausen J. Eisenmangel in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe* 2011;44:759-66.
100. Hamoen EH, De Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Measuring health-related quality of life in men with prostate cancer: A systematic review of the most used questionnaires and their validity. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2014: Elsevier; 2014.
101. Bodnar LM, Wisner KL. Nutrition and depression: implications for improving mental health among childbearing-aged women. *Biological psychiatry* 2005;58:679-85.

102. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *The Journal of nutrition* 2005;135:267-72.
103. Goshtasebi A, Alizadeh M, Gandevari SB. Association between Maternal Anaemia and Postpartum Depression in an Urban Sample of Pregnant Women in Iran. *Journal of health, population, and nutrition* 2013;31:398.
104. Albacar G, Sans T, Martín-Santos R, et al. An association between plasma ferritin concentrations measured 48h after delivery and postpartum depression. *Journal of affective disorders* 2011;131:136-42.
105. Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *The Journal of nutrition* 2003;133:4139-42.
106. Christensen R. Expected hematologic values for term and preterm neonates. *Hematologic Problems of the Neonate Philadelphia, PA: WB Saunders* 2000:120-2.
107. Alur P, Devapatla SS, Super DM, et al. Impact of race and gestational age on red blood cell indices in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2000;106:306-10.
108. Rios E, Lipschitz DA, Cook JD, Smith NJ. Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plasma ferritin. *Pediatrics* 1975;55:694-9.
109. Siimes AS, Siimes MA. Changes in the concentration of ferritin in the serum during fetal life in singletons and twins. *Early human development* 1986;13:47-52.
110. Messer R, RUSSO AM, McWhirter W, SPRANGEMEYER D, HALLIDAY JW. Serum ferritin in term and preterm infants. *Journal of paediatrics and child health* 1980;16:185-8.
111. Lao T, Loong E, Chin R, Lam C, Lam Y. Relationship between newborn and maternal iron status and haematological indices. *Neonatology* 1991;60:303-7.
112. Erdem A, Erdem M, Arslan M, Yazici G, Eskandari R, Himmetoglu O. The effect of maternal anemia and iron deficiency on fetal erythropoiesis: comparison between serum erythropoietin, hemoglobin and ferritin levels in mothers and newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:329-32.
113. Ziaei S, Hatefnia E, Togeh G. Iron status in newborns born to iron-deficient mothers. *Iran J Med Sci* 2002;28:62-4.
114. O'Brien KO, Zavaleta N, Abrams SA, Caulfield LE. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *The American journal of clinical nutrition* 2003;77:924-30.
115. Milman N, Ibsen KK, Christensen JM. Serum ferritin and iron status in mothers and newborn infants. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 1987;66:205-11.
116. Shao J, Lou J, Rao R, et al. Maternal Serum Ferritin Concentration Is Positively Associated with Newborn Iron Stores in Women with Low Ferritin Status in Late Pregnancy. *The Journal of nutrition* 2012.
117. Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92:73-82.
118. Sweet D, Savage G, Tubman T, Lappin T, Halliday H. Study of maternal influences on fetal iron status at term using cord blood transferrin receptors. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2001;84:F40-F3.
119. Antilla R, Cook J, Siimes M. Body iron stores decrease in boys during pubertal development: the transferring receptor-ferritin ratio as an indicator of iron status. *Pediatr Res* 1997;41:224-8.

8. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

ATP	Adenosintriphosphat
CDC	Center of Disease Control and Prevention
CO ₂	Kohlendioxid
CRP	C reaktives Protein
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depressive Symptomatology Scale
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dcytB	Cytochrom B
DMT1	divalenter Metalltransporter
ELISA	Enzym linked Immunosorbent assay
EM	Eisenmangel
EMA	Eisenmangelanämie
ESDP	Edinburgh Postpartum Depression Scale
Fe ²⁺	zweiwertiges Hämeisen
Fe ³⁺	dreiwertiges Nicht- Hämeisen
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatokrit
KI	Konfidenzintervall
Ko	Kontroll-Blutentnahme
O ₂	Sauerstoff
PNSS	Pregnancy Nutrition Surveillance System
PPD	Postpartale Depression
RIA	Radioimmunoassay
SSW	Schwangerschaftswoche
sTfR	soluble Transferrin Rezeptor löslicher Transferrinrezeptor
WHO	World Health Organisation

9. Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1 - Eisenverteilung im menschlichen Körper.....</u>	<u>12</u>
<u>Tabelle 2 - Prävalenz von Eisenmangelanämie.....</u>	<u>13</u>
<u>Tabelle 3 - Laborparameter bei Eisenmangel.....</u>	<u>19</u>
<u>Tabelle 4 - Veränderungen hämatologischer Parameter in der Schwangerschaft.....</u>	<u>21</u>
<u>Tabelle 5 - Normwerte in der Schwangerschaft.....</u>	<u>23</u>
<u>Tabelle 6 - Prävalenz von Eisenmangel und Eisenmangelanämie in unserer Studie....</u>	<u>35</u>
<u>Tabelle 7 - Definition von Eisenmangel in der vorliegenden Studie nach Bergmann et al.....</u>	<u>46</u>
<u>Tabelle 8 - Prävalenz von prälatentem und latentem Eisenmangel, sowie der Eisenmangelanämie in der Literatur</u>	<u>47</u>
<u>Tabelle 9 - Definitionen von Eisenmangel und Eisenmangelanämie im Vergleich mit der Literatur.....</u>	<u>48</u>
<u>Tabelle 10 - Serumferritinkonzentration im Nabelschnurblut von Neugeborenen und Frühgeborenen.....</u>	<u>57</u>
<u>Tabelle 11 - Gesamtes Körpereisen von Neugeborenen.....</u>	<u>5</u>

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Folge des erhöhten Eisenbedarfs in der Schwangerschaft.....	27
Abbildung 2 - Prophylaxe und Therapie von Eisenmangel in der Schwangerschaft	29
Abbildung 3 - Veränderungen von Ferritin-, Hb- und CRP- Werten im Zeitraum von der 31+0 SSW bis zum Wochenbett. Mit Ferritinwert von < 15 µg/dl.....	37
Abbildung 4- Veränderungen von Ferritin-, Hb- und CRP- Werten im Zeitraum von der 31+0 SSW bis zum Wochenbett. Mit Ferritinwerten < 30 µg/dl.....38
Abbildung 5- Korrelation zwischen dem CRP Wert und dem Serumferritinwert zum Zeitpunkt nach der Geburt	39

11. Anhang

Normwerte	Männer	Frauen
Erythrozyten	4,8-5,9 Mio./ μ l	4,3-5,2 Mio./ μ l
Hämoglobin	14-18 g/dl	12-16 g/dl
Hämatokrit	40-54%	37-47%
MCV	78-94 fl	
MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin)	28-34 pq	
MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobin Konzentration)	30-36 g/dl	
Eisen	80- 150 μ g/dl	60-150 μ g/dl
Ferritin	30-300 μ l/ml	15-160 μ l/ml
Transferrin	2,0-3,69 g/l	
Transferrinsättigung	15-45%	
Löslicher Transferrinrezeptor	0,83- 1,76 mg/l	
CRP	<0,5 mg/dl	

Tabelle 1 – Normwerte Eisenparameter (Referenzwerte Labor Maistrasse München)

Monika Bullinger und Inga Kirchberger

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 12

Interviewbogen

Zeitfenster 4 Wochen

In diesen Fragen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Die Fragen ermöglichen es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Die ersten Fragen betreffen Ihre derzeitige Gesundheit und Ihre täglichen Aktivitäten. Bitte versuchen Sie jede der Fragen so genau wie möglich zu beantworten.

Ich werde Ihnen jede Frage und die dazugehörigen Antwortmöglichkeiten vorlesen.

Bitte nennen Sie mir dann die auf Sie zutreffende Antwort.

[Interviewer(in): bitte vorlesen]	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	1	2	3	4	5

Ich werde Ihnen nun eine Reihe von Tätigkeiten vorlesen, die Sie Vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Bitte sagen Sie mir, ob Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten stark eingeschränkt, etwas eingeschränkt oder überhaupt nicht eingeschränkt sind.	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. ... mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen. Sind Sie durch Ihren Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten stark eingeschränkt, etwas eingeschränkt oder überhaupt nicht eingeschränkt? [Wenn der Patient/ die Patientin sagt, dass er/ sie dies Tätigkeit nicht ausübt, fragen Sie nach: Ist das wegen Ihres	1	2	3

Gesundheitszustandes?] Wenn ja, als 1 kodieren (Ja, stark eingeschränkt).			
3. ... mehrere Treppensätze steigen . Sein Sie durch Ihren Gesundheitszustand bei dieser Tätigkeit stark eingeschränkt, etwas eingeschränkt oder überhaupt nicht eingeschränkt? [Wenn der Patient/ die Patientin sagt, dass er/ sie diese Tätigkeit nicht ausübt, fragen Sie nach: Ist das wegen Ihres Gesundheitszustandes?] Wenn ja, als 1 kodieren (Ja, stark eingeschränkt)	1	2	3

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrer körperlichen Gesundheit und Ihren Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause.	Ja	Nein
4. In den vergangenen 4 Wochen, haben Sie weniger geschafft als Sie wollten wegen Ihrer körperlichen Gesundheit?	1	2
5. In den vergangenen 4 Wochen, konnten Sie nur bestimmte Dinge tun wegen Ihrer körperlichen Gesundheit?	1	2

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihren seelischen Problemen und Ihren Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause.	Ja	Nein
6. In den vergangenen 4 Wochen, haben Sie weniger geschafft als Sie wollten wegen seelischer Probleme, z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten?	1	2
7. In den vergangenen 4 Wochen, konnten Sie nicht so sorgfältig arbeiten wegen seelischer Probleme, z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten?	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In den nächsten Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte geben Sie mir zu jeder Frage die Antwort, die Ihrem Befinden am besten entspricht.	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6

10. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (z.B. Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	1	2	3	4	5

Vielen Dank

GERINNUNGSFRAGEBORG

1. In welcher **Schwangerschaftswoche** sind Sie?

2. Sind bei Ihnen bereits vor der Schwangerschaft bestehende **Erkrankungen** bekannt? Magen-, Darm-, Schilddrüsen-, Leber-, Nieren-, Herz- Erkrankungen, Diabetes, erhöhter Blutdruck

☐ nein

☐ ja, welche? _____

3. Welche **Medikamente** nehmen Sie aktuell ein?

☐ Eisenpräparate

☐ Folsäure

☐ Magnesium

☐ Vitamine

☐ Insulin

☐ Aspirin/ ASS

☐ Jod

☐ Heparin, welches wie oft? _____

☐ Schmerzmittel, welches, wie oft? _____

☐ Andere z.B. (L-Thyroxin...) _____

4. Hatten Sie schon einmal eine **Thrombose** oder **Lungenembolie**?

☐ nein

☐ ja, wann an welcher Stelle

Gibt es in ihrer Familie eine Thromboseneigung?

☐ nein

☐ ja, in welchem Alter? _____

5. Hatten Sie in den letzten 7 Tagen **Infektionen** (z.B. Harnwegsinfektionen, Husten, Schnupfen, Fieber, Durchfall...)

☐ nein

☐ ja, welche? _____

6. Traten in der Schwangerschaft **Komplikationen** auf?

☐ nein

☐ ja, welche? _____

7. Gab es in vorangegangenen Schwangerschaften Komplikationen?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

8. Rauchen Sie?

- ☐ nein
- ☐ ja, wie viele Zigaretten/Tag? _____

Haben Sie vor der Schwangerschaft geraucht?

- ☐ nein
- ☐ ja, wie viele? _____

9. Trinken Sie Alkohol?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

10. Ist eine vermehrte Blutungsneigung in der Familie (Eltern, Großeltern, Kinder, Tanten, Onkel...) bekannt?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

11. Wurde bei diesen Familienangehörigen eine Gerinnungsstörung festgestellt?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

12. Haben Sie häufiger Nasenbluten?

- ☐ nein
- ☐ ja

Wie oft? Immer auf derselben Seite?
Bereits vor der Schwangerschaft?

13. Hatten Sie nach Operationen, Zahnextraktionen Blutungen (Gabe von Blutkonserven, erneuter Eingriff, Intensivaufenthalt)?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

14. Haben Sie punktförmige Blutungen (auch ohne Verletzungen bzw. bei leichter Berührung) der Haut, blaue Flecken?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

15. Haben Sie häufiger Zahnfleischblutungen? Auch vor der Schwangerschaft?

- ☐ nein
- ☐ ja, welche? _____

München den, _____

Unterschrift der Patientin

12. Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Franz Kainer bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Frau Dr. med. Maria Karsten danke ich für die Themastellung und Betreuung.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung, das Vertrauen und ihre Ermutigung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

Uhlhaas, Jana

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Eisenmangel und Schwangerschaft. Diagnostik und Prävalenz von Eisenmangel in der Schwangerschaft.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Nürnberg, 25.04.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand